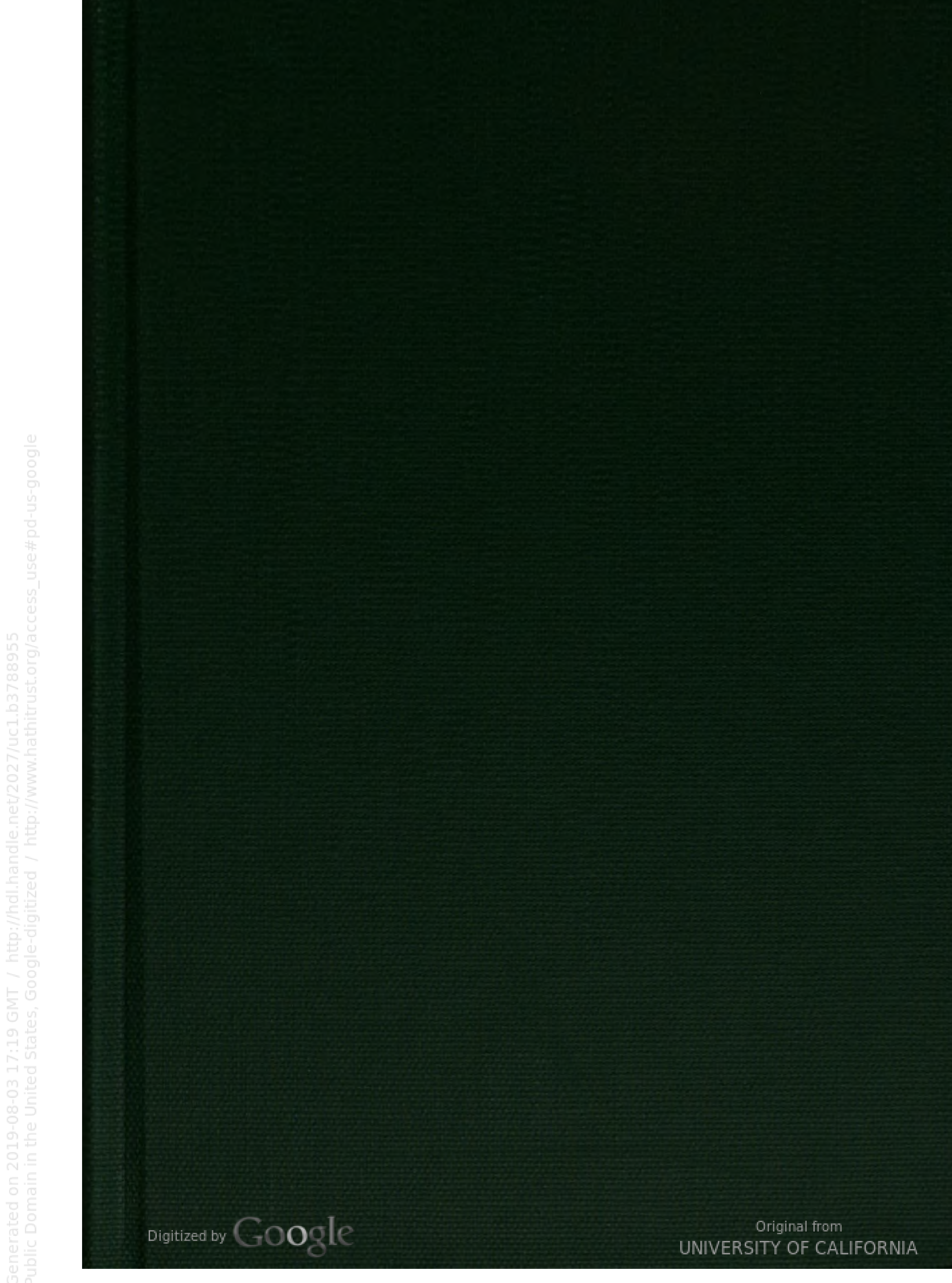
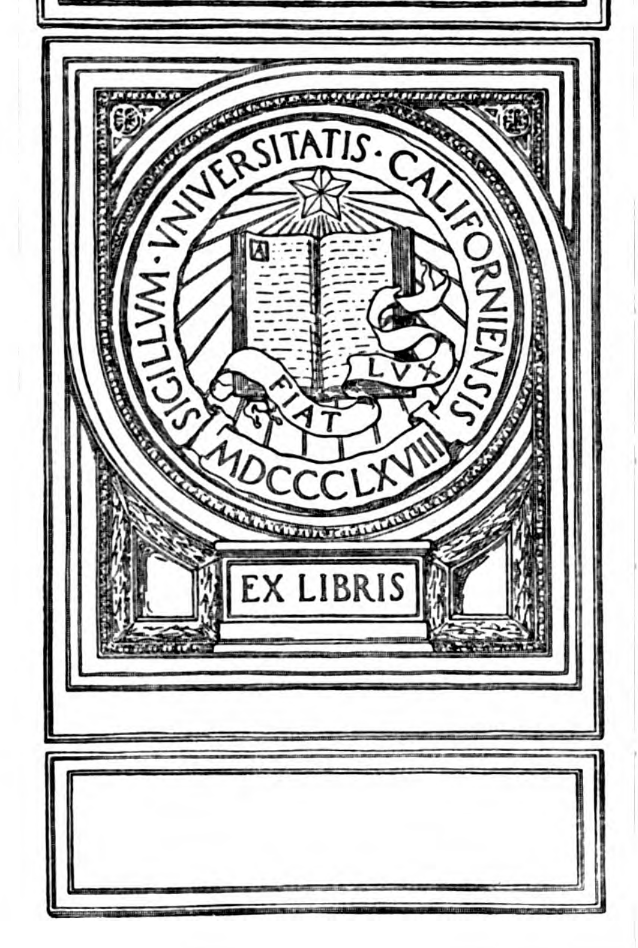
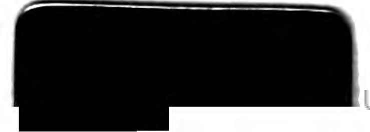





SIGILLVM·VNIVERSITATIS·CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS


Digitized by Google





ZEITSCHRIFT
FÜR
HYGIENE
UND
INFEKTIONSKRANKHEITEN,

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. C. FLÜGGE, GEH. MEDIZINALRAT UND DIREKTOR DES HYGIENISCHEN INSTITUTS DER UNIVERSITÄT BERLIN,

UND

PROF. DR. G. GAFFKY, GEH. OBERMEDIZINALRAT UND DIREKTOR DES KÖNIGLICHEN INSTITUTS FÜR INFEKTIONSKRANKHEITEN „ROBERT KOCH" ZU BERLIN.

DREIUNDSIEBZIGSTER BAND.

MIT ZAHLREICHEN ABBILDUNGEN IM TEXT UND SIEBEN TAFELN.



LEIPZIG

VERLAG VON VEIT & COMP.

1913

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.



Inhalt.



[Aus dem pathologischen Institut der Universität Leipzig.]
(Direktor: Geheimer Rat Prof. Dr. Marchand.)

Über Gonokokkensepsis mit Endokarditis.

Von

Privatdozent Dr. **Huebschmann,**
Assistenten am Institut.

Seit der Entdeckung des Erregers der Gonorrhoe haben die sekundären Lokalisationen der gonorrhoischen Infektion stets das Interesse der Ärzte in hohem Grade erregt. Dafür gibt die äußerst große Anzahl von Publikationen ein deutliches Zeugnis. Es zeigte sich bald, daß kaum ein Organ des Körpers von der Infektion verschont bleibt, und zwar konnte man ohne weiteres annehmen, daß die Erkrankungen der fern von den primären Infektionsstellen gelegenen Organe ausschließlich auf dem Blutwege erfolgen. Nachdem so einmal festgestellt war, daß der Gonococcus ins Blut einzudringen imstande ist, lag natürlich die Möglichkeit nahe, daß er sich auch in den Herzklappen ansiedeln könne. In der Tat wurden bald von klinischer Seite gonorrhoische Endokarditiden diagnostiziert. Einer strengen Kritik konnten dabei zunächst jene Fälle nicht standhalten, in denen es sich um vage, schnell vorübergehende Symptome handelte. Aber auch die schwereren Fälle und selbst solche, die zur Sektion kamen, können zum großen Teile nicht als einwandfrei betrachtet werden. Denn wir wissen, daß bei der Gonorrhoe mannigfache Mischinfektionen mit Eitererregern vorkommen, bei denen ja die Wahrscheinlichkeit, daß sie eine Endokarditis verursachen, eine bedeutend größere ist. Auch der mikroskopische Nachweis von gramnegativen Diplokokken allein oder gemischt mit anderen Kokken auf den Herzklappen dürfte nicht genügen, um daraus mit Gewißheit die Diagnose einer gonorrhoischen Infektion zu

stellen. Ohne Frage sind unter den zahlreichen Fällen, in denen auf diese Weise bei der Autopsie die Diagnose gestellt wurde, eine größere Anzahl von wirklich gonorrhoischen Endokarditiden. Aber wenn man die Literatur durchsieht, so ist es eine äußerst schwierige Aufgabe, die wirklich einwandfreien Fälle herauszufinden. Darum tun wir gut, wenn wir fortan, wie es auch die neueren Autoren getan haben, nur diejenigen Fälle als sicher betrachten, bei denen der Gonokokkennachweis auch kulturell geglückt ist. Berichte über derartige Fälle sind in der Literatur bis heute recht spärlich. Külbs[1] zählte bis zum Jahre 1907 12 Fälle und seither sind nur noch wenige hinzugekommen. Es wird also vorläufig noch notwendig sein, kasuistisches Material zu veröffentlichen, um schließlich auf Grund einer größeren Anzahl von einwandsfreien Fällen auch das pathologisch-anatomische Bild der Gonokokkensepsis gut präzisieren zu können.

Die Frage hat aber auch praktisches Interesse, denn es ist durchaus notwendig, auf diese schweren Komplikationen der Gonorrhoe, die ohne weiteres den Ausgang der Krankheit letal gestalten, nachdrücklich hinzuweisen, damit die noch immer spukende Ansicht, daß die Gonorrhoe eine harmlose Krankheit sei, ganz und gar aus der Welt geschafft wird.

Im folgenden berichte ich über einen neuen, im Pathologischen Institut Leipzig beobachteten Fall. Es handelt sich um ein 22jähriges Mädchen, das am Ende einer Schwangerschaft wegen heftiger Schmerzen im rechten Fuß das Krankenhaus aufsuchte und dort in der Klinik von Geheimrat v. Strümpell von Dr. Knierim behandelt wurde. Es wurde neben den Schwangerschaftssymptomen eine äußerst schmerzhafte Schwellung des rechten oberen Sprunggelenkes konstatiert. 2 Tage nach der Aufnahme erfolgte die Geburt eines ausgetragenen Kindes, bei der ein kleiner Dammriß zustande kam. Obwohl das eigentliche Wochenbett ohne Komplikationen verlief und auch die Gelenkschmerzen und die Schwellung allmählich zurückgingen, traten doch bisweilen Temperaturen über 40° auf. 15 Tage nach der Geburt wurden dann im spärlichen Scheidensekret Gonokokken gefunden. Blutkulturen blieben steril. Am 16. Tage traten systolische Geräusche auf, und es bildete sich schließlich eine ausgesprochene Endokarditis aus. In den nächsten Wochen wurde dauernd unregelmäßiges Fieber beobachtet. 6 Wochen nach der Geburt trat plötzlich Unruhe und Dyspnoe auf, die linke Gesichtshälfte zeigte sich verzogen, der linke Arm gelähmt und in wenigen Minuten trat der Exitus ein. Die Sektion wurde von mir am nächsten Tage gemacht. — Klinisch war die Wahrscheinlichkeitsdiagnose „Gonokokkensepsis“ gestellt worden.

[1] *Wiener klin. Wochenschrift.* 1907.



Sektionsbericht (Nr. 1280. 1911)

Mittelgroße, weibliche Leiche in mäßigem Ernährungszustande. Abdomen leicht aufgetrieben, mit ziemlich reichlichen alten Striae. Brüste sehr stark entwickelt, auf Druck kein Colostrum. Linea alba noch ziemlich stark pigmentiert. Am Rücken diffuse, ziemlich dunkle Leichenflecke. Im übrigen sind die Hautdecken ziemlich blaß. Auf den Lippen weißlicher Schaum. An der Innenfläche des linken Unterschenkels und des linken Knies finden sich einige flache, ganz oberflächliche, kreisrunde Narben.

Situs der Brusthöhle: Zwerchfellstand 4. Rippe beiderseits. Zwerchfell ziemlich schlaff. In beiden Pleurae je $^1/_2$ Liter einer klaren mit Fibrinflocken durchsetzten, gelblichen Flüssigkeit. Die Lungen sind wenig zurückgesunken. Der Herzbeutel liegt in ziemlich großer Ausdehnung vor.

Herz: Im Herzbeutel 150 ^{ccm} nur wenig getrübter, mit einigen Flocken durchsetzter Flüssigkeit. Das Herz ist leicht vergrößert. Das Epikard ist im ganzen leicht weißlich verdickt, besonders auf dem rechten Ventrikel und dem rechten Vorhof. Im Bereiche des rechten Vorhofs zeigt es einzelne kleine Blutungen, die an einer Stelle zu einem erbsengroßen Herd konfluieren. An der Vorderfläche und zwar etwa der Lage der Aortenklappen entsprechend ist in der Ausdehnung eines Pfennigstückes das Epikard und das darunter liegende Fettgewebe livide graurot verfärbt. Die Herzhöhlen zeigen sich leicht dilatiert. In beiden Ventrikeln ziemlich reichlich Speckhaut und flüssiges Blut. Aus der Aorta fließt hineingegossenes Wasser langsam ab. Die Aortenklappen zeigen sehr starke Veränderungen, besonders die rechte. Sie ist ganz und gar zerstört, es bleibt nur ein kleiner Rest ihres linken Endes erhalten. Ebenso sind die angrenzenden Teile der Hinterklappe total zerstört. Dafür sieht man sehr umfangreiche, unregelmäßig höckerige, sehr weiche, graurosa Auflagerungen, die zum Teil polypenartig bis 2·5 ^{cm} lang von den Klappenresten herabhängen. Der Sinus Valsalvae der rechten Klappe ist enorm ausgedehnt und zwar nach dem rechten Ventrikel hin, wo dann die Ventrikelscheidewand ziemlich stark verdünnt ist. Die linke Klappe zeigt nur geringere Auflagerungen; die Mitralklappen sind intakt. Das Herzfleisch hat im ganzen eine ziemlich feste Konsistenz. Durch das Endokard des l. Ventrikels hindurch konstatiert man viele gelbliche Fleckchen. Auf dem Schnitt machen diese zum großen Teile, besonders auch im Bereiche der Papillarmuskeln nicht den Eindruck gewöhnlicher Verfettung. Sie sind auf dem Schnitt etwas prominent und haben ein graugelbliches, trockenes, lehmartiges Aussehen. Solche Herde findet man auch sehr ausgesprochen an dem unmittelbar an die erkrankten Klappen grenzenden Teil des Myokards, dort wo das Epikard die Verfärbung zeigte.

Die Aorta ascendens zeigt einige stecknadelkopfgroße, weißliche Verdickungen der Intima. In der Aorta descendens findet man ziemlich reichlich feine, streifige Verfettungen.

Linke Lunge ziemlich voluminös, Pleura glatt und spiegelnd. Auf dem Schnitt ist das Parenchym blutreich und sehr ödematös, in den unteren Partien ein wenig atelektatisch. Im Oberlappen findet sich ein erbsengroßer, verkalkter Herd und eine strahlige, anthrakotische Narbe, im Hilus eine kleine verkalkte Lymphdrüse.



Rechte Lunge voluminös, sehr schwer. Pleura weißlich. Auf dem Schnitt ist das Parenchym etwas hyperämisch, sehr stark ödematös.

Tonsillen und Follikel des Rachens recht groß. Aus den Tonsillen entleeren sich auf Druck reichlich Pfröpfe.

Ösophagus, Kehlkopf, Trachea ohne Befund.

Schilddrüse ziemlich groß, mit reichlichen Koldoidgehalt.

Situs der Bauchhöhle: Die Leber überragt den Rippenbogen in der rechten Mamillarlinie um 4 Querfinger. Der Magen wölbt sich unter der Leber ziemlich weit vor. Dünndarmschlingen und Colon transversum herabgesunken. Im kleinen Becken etwa 150 ^{ccm} einer getrübten, gelben Flüssigkeit.

Milz: $18^1/_2$ zu 11 zu 4 ^{cm}. Gewicht: 470 ^{grm}. Kapsel gespannt. Am unteren Pol ein etwas prominenter, hellerer Herd. Auf dem Schnitt tritt die Pulpa hervor, ist von mittelweicher Konsistenz, dunkelgraurot, die Follikel sind groß und verschwommen. Der Herd des unteren Pols ist von derber Konsistenz, auf dem Schnitt homogen, gelblich und graurosa, von einem dunkelroten Hof umgeben.

Magen mit reichlich flüssigem Inhalt und vielen Weintrauben gefüllt. Schleimhaut mit reichlichem Schleim bedeckt, blaß.

Im Duodenum galliger Inhalt. Aus der Papille entleert sich ein mit Schleim untermischter, galliger Pfropf-

Dünndarm und Dickdarm ohne Befund.

Leber: Sehr groß, 29 zu 24 zu 20 ^{cm}. Gewicht: 2900 ^{grm}. Auf dem Schnitt ist das Parenchym geschwollen, sehr feucht und blutreich, Läppchenzeichnung ziemlich deutlich. Die einzelnen Läppchen auffallend groß. Die Läppchen haben in der Peripherie eine graurote Farbe und sind dort etwas prominent, während die dunkelroten Zentren etwas eingesunken sind. Der vordere Rand der Leber ist stark abgerundet, der Spiegelsche Lappen springt nach unten ziemlich stark hervor. Gallenblasenwand verdickt. Dicht oberhalb des Ductus cysticus fühlt man einen kirschgroßen Stein. Beim Aufschneiden der Blase entleert sich ein graugelblicher, ziemlich klarer Inhalt, der mit reichlichen, hellgelben, fazettierten Steinen untermischt ist. Die Steine sind von weicher Konsistenz, auf dem Schnitt perlmutterartig glänzend und innen braun gefärbt. Die Gallenblasenschleimhaut ist von weißlicher Farbe, nur an wenigen Stellen etwas gelblich.

Pankreas ohne Befund.

Nebennieren: Ziemlich groß, das graue Mark ist nur sehr wenig entwickelt, es ist von einer breiten, dunkelbraunroten Zone umgeben, die allmählich und unscharf in die hellgelbgraue Rinde übergeht. Die linke Nebenniere ist durch die Nierenkapsel hindurch fest mit dem Nierenparenchym verbunden.

Nieren: Die Kapsel ist leicht abzuziehen, Oberfläche glatt. Auf dem Schnitt zeigt sich das Parenchym hyperämisch, etwas geschwollen und trübe.

Harnblase ohne Befund. Die Harnröhrenschleimhaut ist in ihren äußersten Teilen ziemlich stark gerötet, in den hinteren Partien blaß.

Die Schleimhaut der Vulva ist stark gerötet, besonders in den hinteren Teilen am Damm, doch ist keine wunde Stelle mehr zu konstatieren. Die Scheide ist ziemlich weit, ihre Schleimhaut nur wenig gerunzelt, blaß. Der Uterus ist nur noch leicht vergrößert, fest kontrahiert. Die Portio ist wenig zerklüftet. Die Cervix für den kleinen Finger durchgängig. Die



Innenfläche des Uterus ist mit einer gelblichen Membran ausgekleidet, die an der Hinterseite stellenweise etwas höckerig ist. Es läßt sich reichlich blutiger Schleim abstreichen. Uterusmuskulatur etwas hypertrophisch, von weißlicher Farbe. Ovarien ziemlich groß, ödematös, im rechten ein kleines Corpus luteum. Die Tuben sind ohne Verwachsungen und Verdickungen, ihre Schleimhaut ist etwas hyperämisch und leicht geschwollen. Sekret läßt sich nur in geringem Maße aus dem Lumen drücken.

Rechtes oberes Sprunggelenk: Die Synovia ist etwas vermehrt, ziemlich dickflüssig. Die Synovialschleimhaut ist geschwollen und sehr hyperämisch, besonders an der Hinterfläche, wo sich zwischen Tibia und Malleolus ext. ein dunkelroter, sammetartiger Wulst hervorwölbt.

Gehirn und Rückenmark wurden nicht seziert.

Anatomische Diagnose.

Endometritis et Salpingitis levis. (Status post partum.) Endocarditis ulcerosa valvularum aortae. Myocarditis. Arthritis. Infarctus lienis. Intumescentia lienis et hepatis. Hydrothorax. Oedema pulmonum. Cholelithiasis; hydrops vesicae felleae.

Mikroskopische Untersuchung.

Endokarditis der Aortenklappen: In Ausstrichen sieht man zahlreiche gramnegative Kokken, die oft einzeln und in Häufchen, zuweilen auch zu zweit liegen, aber meistens keine charakteristische Form erkennen lassen. Außerdem sieht man mäßig viele polynukleäre Leukozyten, in denen sich oft Kokken befinden; hier und da zeigen diese die für Gonokokken charakteristische Semmelform.

In mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten sieht man unregelmäßig geformte schollige, homogene, selten dichtmaschige, rosa gefärbte homogene Massen, andererseits große Bezirke, die mehr körnig sind und aus reinen Blutplättchen bestehen. Überall sieht man in diesen Massen, in unregelmäßigen Lücken gelegen, Haufen von polynukleären Leukozyten, unter denen sich wenig Eosinophile befinden. Außerdem finden sich noch Leukozyten diffus zerstreut und dann mit roten Blutkörperchen untermischt. Das angrenzende Klappengewebe ist fast total nekrotisch, nirgends sieht man die Zeichen einer beginnenden Thrombusorganisation.

In mit Methylenblau gefärbten Schnitten sieht man sehr zahlreich Mikrokokken in den Leukozyten eingeschlossen. Viel deutlicher sind diese Verhältnisse jedoch in Methylgrün-Pyroninpräparaten. Man sieht schon mit schwachen Vergrößerungen die Leukozytenherde mit zahllosen roten Granula durchsetzt, die zuweilen so zahlreich sind, daß kleine, rotgefärbte, granulierte Herde entstehen. Starke Vergrößerungen zeigen dann, daß es sich überall um rotgefärbte Mikrokokken handelt. Die Verhältnisse liegen gewöhnlich so, daß die äußere Oberfläche des Thrombus frei von Kokken und auch von Leukozyten ist. Dann kommt stellenweise ein nach außen scharf begrenzter, nach innen sich allmählich verlierender Wall von rotgefärbten Kokken; bei starker Vergrößerung sieht man, daß es sich um sehr wenig intakte Kokken handelt, meist sind es unscharf begrenzte und undeutlich



gefärbte Gebilde. Auch intakte Leukozyten sind hier kaum vorhanden Weiter im Innern sieht man dann große Mengen Kokken innerhalb der wohlerhaltenen Leukozyten liegen, und zwar ist stellenweise jeder einzelne Leukozyt mit einer großen Menge von rotgefärbten Kokken prall gefüllt. Dann liegen die Kokken in dem Zelleib diffus durcheinander und haben oft verschiedene Form und Größe. Diplokokken sind meist nicht deutlich abzugrenzen. Selten liegen hier auch Kokken zerstreut in der Umgebung der Leukozyten. An anderen Stellen sind die Kokken nicht so reichlich. Dann liegen sie deutlich nur in den Leukozyten und zwar in etwas geringerer Anzahl. In diesen Bezirken kann man Diplokokkon genau abgrenzen und oft auch die für Gonokokken typische Semmelform konstatieren. In nach Gram-Weigert gefärbten Schnitten nehmen die scholligen Massen die Farbe nicht an und die maschigen nur wenig. Es fällt bei dieser Färbung auf, daß sich ein Teil der Kokken, und zwar immer deformierte, uncharakteristische Formen, bei Anwendung von Anilinxylol nicht entfärbt. Bei Alkoholentfärbung jedoch bleibt auch bei momentaner Einwirkung nirgends auch nur eine Spur von Farbe in den Kokken zurück.

Myokard: Schnitt durch den an die Aortenklappen angrenzenden Teil der vorderen Wand des linken Ventrikels; man sieht dort eine Abszedierung im epikardialen Fettgewebe; dieses ist mit reichlichen polynukleären Leukozyten und roten Blutkörperchen durchsetzt. Im angrenzenden Myokard sieht man Leukozyten und Fibrin in mäßiger Menge im interstitiellen Gewebe. Dort finden sich auch ziemlich viele Eosinophile. Im Methylgrün-Pyroninpräparat sieht man hier zwischen den Muskelfasern und in den tiefsten Schichten des Epikard auch mäßig viele Plasmazellen und vereinzelte Mastzellen. Gonokokken finden sich nur in den abszedierten Bezirken und zwar sehr spärlich, immer in Leukozyten eingeschlossen, gewöhnlich nicht mehr als 5 bis 6 in einer Zelle, meist in gut erhaltenen Semmelformen. Ganz selten sind hier mit Kokken vollgestopfte Leukozyten.

Milz: Sie zeigt mikroskopisch keine wesentlichen Veränderungen. Die Pulpa ist blutreich, die Follikel ziemlich groß. Der Infarkt unterscheidet sich in nichts von gewöhnlichen, anämischen Infarkten.

Die Leber zeigt im wesentlichen die Zeichen einer trüben Schwellung. Die Leberzellen sind groß und scharf begrenzt, ihr Protoplasma deutlich granuliert. Die Kernfärbung ist überall unverändert erhalten. Der Fettgehalt ist höchst gering, nur vereinzelte Leberzellen der Läppchenperipherien zeigen einige kleine Fetttröpfchen. Außerdem sieht man stellenweise in den Sternzellen feinste Tröpfchen. In den Blutkapillaren, die im Centrum etwas erweitert sind, kann man eine ausgesprochene Leukozytose feststellen, die im wesentlichen durch polynukleäre Leukozyten bedingt ist.

Niere: Die Epithelzellen der gewundenen Kanälchen sind geschwollen, ihr Protoplasma granulös. Die Kernfärbung ist stellenweise undeutlich, hier und da sind auch die Kerne verloren gegangen. Mit Sudan ist Fett in Tröpfchenform in den Zellen nicht darstellbar, die Zellen der gewundenen Kanälchen nehmen jedoch bei Sudanfärbung einen diffusen, leicht gelblichen Farbenton an. Glomeruli ohne Befund.

Die Tonsillen zeigen eine einfache lymphoide Hyperplasie, keine frisch entzündlichen Veränderungen.



In der Synovialmembran des Sprunggelenks sieht man in mikroskopischen Schnitten mäßige Entzündungserscheinungen. Bei Hämatoxylin-Eosinfärbung fällt zunächst eine nicht unbeträchtliche Hyperämie auf. Man sieht besonders die oberflächlichen Gefäße stark erweitert und mit Blut gefüllt. In der Tiefe nimmt diese Hyperämie allmählich ab. Ferner konstatiert man eine Quellung und stellenweise eine Vakuolisierung der Synovialepithelzellen und endlich eine unregelmäßige, mehr herdweis verteilte, bald die oberflächlichen, bald die tieferen Schichten bevorzugende, oft in der Umgebung von Gefäßen sich lokalisierende, zellige Infiltration. Es handelt sich zum Teil um polynukleäre Leukozyten, zum größeren Teile aber um einkernige Zellen. Unter diesen befinden sich mäßig viele Lymphozyten; kleine Rundzellen mit runden, stark gefärbten Kernen und geringem Protoplasmasaum. Dann größere polygonale Zellen mit runden, ein zierliches Chromatingerüst aufweisenden Kernen und dunklem Protoplasma. Bei Methylgrün-Pyroninfärbung nimmt das Protoplasma dieser Zellen eine leuchtend rote Farbe an, es handelt sich also um Plasmazellen. Sie sind unregelmäßig zerstreut und im ganzen in mäßiger Anzahl vorhanden. Selten liegen sie in kleinen Verbänden zusammen, ohne mit anderen Zellen untermischt zu sein. Stellenweise sind sie auch mehrkernig. — Ferner sieht man vereinzelte Mastzellen und endlich sind auch in den Infiltrationsherden größere, mit hellen, bläschenförmigen Kernen versehene Zellen, die durchaus den fixen Bindegewebszellen entsprechen. Die Endothelzellen der Blutkapillaren sind in den entzündeten Herden etwas geschwollen. Gonokokken konnten trotz genauesten Nachsuchens nicht gefunden werden.

Die Scheide zeigt mikroskopisch außer leichter Hyperämie keine Besonderheiten. In der Cervix besteht ein leichter Katarrh. So sieht man stellenweise das Epithel abgeschilfert, was wohl nur zum Teil auf kadaveröse Veränderung zurückzuführen ist, zum Teil wohl aber auch auf der entzündlichen Reizung beruht. Die Drüsen sind zum größten Teile stark dilatiert, die sie auskleidenden Zellen in ausgiebiger Sekretionstätigkeit begriffen, so daß auch die Lumina mit schleimigen Massen erfüllt sind, denen sich reichlich Epithelzellen und hier und da auch Rundzellen, und zwar meist einkernige, beimischen. Stellenweise, besonders in der Gegend der Portio, sieht man auch die Drüsen von zelligen Herden umgeben. Diese bestehen im wesentlichen aus einkernigen Rundzellen; weiter in der Tiefe sieht man auch hier und da einzelne Eosinophile. Plasmazellen finden sich in ziemlich spärlicher Menge in den entzündlichen Herden verstreut. Dagegen fällt die große Zahl der basophil gekörnten Mastzellen auf, von denen man auch Exemplare tiefer in der Muskulatur als Begleitzellen von Gefäßen findet.

Im Corpus uteri sind die entzündlichen Erscheinungen viel geringer. Nur ganz vereinzelt findet man in der Umgebung der Drüsen kleine zellige Infiltrate, die sich im wesentlichen aus Rundzellen, darunter einige Plasmazellen, zusammensetzen.

Im Corpus sowohl wie in der Cervix findet man stellenweise als Zeichen älterer Blutungen eisenpigmenthaltige Zellen.

Die Tuben zeigen nur sehr geringfügige Veränderungen. Man sieht eine leichte Epithelabschilferung mit einigen Rundzellen untermischt. In der Schleimhaut sind nur ganz vereinzelt kleine, zellige Infiltrate zu finden.

Gonokokken lassen sich in den Schnitten der Cervix, des Corpus und der Tuben nicht konstatieren. Dagegen fand man in frischen, vom Cervixschleim gemachten Ausstrichen einzelne Exemplare teils frei liegend, teils in Leukozyten eingeschlossen. Auch in einem einzigen, von vielen Ausstrichen der Tube, wurden einige wenige gramnegative Diplokokken gefunden.

Bakteriologische Untersuchung.

Auf Aszitesagarplatten, die mit endokarditischem Material bestrichen wurden, wachsen einige kleine matte Kolonien, die sich mikroskopisch als grampositive unregelmäßig geformte Stäbchen (Pseudodiphtherie) erweisen. Außerdem einige kleine Colikolonien. Gonokokkenkolonien sind nicht aufzufinden.

Außerdem wurde wenige Stunden nach dem Tode Blut aus der Achselvene entnommen und zu Blutagarplatten verarbeitet. Auf diesen zeigen sich außer wenigen Verunreinigungen mit leicht hämolytischen Colikolonien, wenige, höchstens stecknadelkopfgroße, weißliche, undurchsichtige knopfförmige Kolonien. Bei Berührung mit der Platinöse bleiben sie im ganzen an dieser haften und verteilen sich im Wasser zunächst zu kleinen Krümeln und erst bei stärkerem Reiben zu einer gleichmäßigen Emulsion. Mikroskopisch handelt es sich um gramnegative, ziemlich große Kokken, die oft in Häufchen, meist zu zwei miteinander liegen und dann semmelförmig gegeneinander abgeplattet sind. — Von diesen Kolonien wurde in der Weise auf Aszitesagar weiter geimpft, daß etwas Material im Kondenswasser verteilt und dieses über die Agarfläche ausgestrichen wurde. Es zeigte sich am nächsten Tage ein gleichmäßiger feiner, grauweißlicher, leicht höckeriger Belag. Mikroskopisch handelte es sich um dieselben Kokken. Bei weiterer Fortimpfung gehen weder auf Aszitesagar noch auf anderen Nährböden Kolonien mehr an. Eine direkte Überimpfung von der Blutplatte auf gewöhnlichen Nähragar blieb ohne Erfolg.

Die durch die Blutplatte isolierten Kolonien waren also als Gonokokken anzusprechen.

Wenn wir unseren Fall kurz überblicken, so sehen wir, daß sich die schwere Allgemeininfektion im Anschluß an eine Schwangerschaft entwickelte. Der Zeitpunkt der primären Infektion ließ sich nicht mehr feststellen. Schwerere Symptome hatten aber wohl nach den Angaben der Patientin bis zum Eintritt ins Krankenhaus nicht bestanden. Sie suchte dann erst ärztliche Behandlung auf, als sie am Ende der Schwangerschaft an gonorrhoischer Arthritis erkrankte. Die Entbindung erfolgte zur normalen Zeit und ohne wesentliche Komplikationen, und auch die Rückbildung der Genitalien ging ohne wesentliche Störung vonstatten, doch deuteten die wiederholt beobachteten hohen Temperaturen trotz Besserung der Gelenkentzündung schon eine allgemeine Komplikation an. Ein Fingerzeig dafür, welcher Art diese Komplikation war, wurde dann am 15. Tage nach der Geburt durch den Gonokokkennachweis im Vaginalsekret ge-



geben. Dann folgte bald die Endokarditis, die auch der Kliniker schon mit Wahrscheinlichkeit als eine gonorrhoische bezeichnete. Der Tod erfolgte 6 Wochen nach der Geburt unter den Erscheinungen einer Gehirnembolie. Die Gehirnsektion konnte zwar nicht gemacht werden, aber nach den klinischen Erscheinungen ist an dieser Annahme nicht zu zweifeln.

Einen dem unseren ähnlichen Fall hat kürzlich Thaler[1] berichtet. Es traten in seinem Falle bei einer 35 jährigen Frau, im Beginn einer Schwangerschaft zuerst Arthritis und dann Endokarditis auf. Die Krankheit führte in 10 Wochen zum Tode.

Was den sonstigen anatomischen Befund unseres Falles betrifft, so sei kurz resümiert, daß die entzündlichen Erscheinungen an den Genitalien höchst geringe waren. Das anatomische Bild wurde beherrscht durch die schwere Aortenendokarditis. Von geringerer Bedeutung für den Verlauf der Krankheit war die Myokarditis und der Milzinfarkt. Als Zeichen der septischen Allgemeinvergiftung zeigte sich eine ziemlich beträchtliche Milzschwellung und parenchymatöse Veränderungen der Leber und der Nieren.

Wir haben es also mit einem Fall zu tun, in dem die gonorrhoische Infektion zunächst wohl eine leichte gewesen ist. Dafür sprechen die geringen klinischen Erscheinungen und der anatomische Befund an den Genitalien. Trotzdem kam es in der Schwangerschaft und im Puerperium zu einer verhängnisvollen Propagation der Gonokokken. Wir müssen uns den Vorgang so denken, daß die spärlichen in den Genitalschleimhäuten vorhandenen Gonokokken während der Gravidität infolge Auflockerung der Gewebe in die Blutbahn hineingelangten, und zwar schon vor der Geburt. Denn die Symptome der Arthritis traten schon im 9. oder 10. Schwangerschaftsmonat auf. Außerdem wirkte natürlich der ganze Schwangerschaftszustand prädisponierend für eine Verallgemeinerung der Infektion, wie das ja auch bei anderen Infektionskrankheiten der Fall ist. Wir können jedoch annehmen, daß während und nach der Geburt ein erneutes Eindringen von Mikroorganismen in die Blutbahn erfolgte. Dieser Vorgang ist ja ohne weiteres klar. Klinisch dokumentierte er sich durch die wiederholten Schübe von hohen Temperaturen. Die Endokarditis dürfte sich auch schon bald darauf entwickelt haben, wenn auch die ersten Symptome erst 16 Tage nach der Geburt auftraten. Auch der anatomische Befund stimmt damit überein, zumal wenn man bedenkt, daß die gonorrhoischen Krankheitsprozesse im allgemeinen mehr subakut verlaufen.

Was nun die ätiologische Diagnose dieses Falles betrifft, so dürfte sie nicht anfechtbar sein. Aus den endokarditischen Auflagerungen konnten zwar infolge der oft unvermeidlichen Sektionsverunreinigung keine Gono-

[1] *Diss. med.* Rostock 1906/07.

kokken gezüchtet werden. Dafür wurden aber im Leichenblut in einwandfreier Weise Gonokokken nachgewiesen. Das eigenartige Verhalten auf der Blutagarplatte; das typische Wachstum auf dem Aszitesagar; die Unmöglichkeit die Kulturen in weiteren Generationen fortzuzüchten; das Versagen der Züchtung auf gewöhnlichen Nährböden; das mikroskopische Aussehen der Reinkulturen und der Parallelismus dieser Befunde mit dem mikroskopischen Bilde der Ausstriche und Schnitte von den Herzklappenthromben: alle diese Dinge sind durchaus dazu angetan, die Diagnose genügend zu erhärten. Die Tatsache, daß sich in den Herzklappenschnitten einige Exemplare der Kokken mit Anilinxylol bei der Gram-Weigertschen Methode nicht ganz entfärbten, kann kaum ins Gewicht fallen. Es handelte sich sicher nicht um eine Mischinfektion mit anderen Kokken. Denn bakteriologisch wurden solche nicht festgestellt und außerdem erfolgte bei Alkoholanwendung die Entfärbung sämtlicher Kokken ganz prompt. Man muß also annehmen, daß es sich um ältere, degenerierte Exemplare handelte, die die Farbe etwas fester hielten. Bei frischen Gonokokkenkulturen findet man ja derartige Exemplare, wie man sich leicht überzeugen kann, niemals; unsere Kulturen verhielten sich ebenso.

Ich möchte noch auf die Tatsache hinweisen, daß die Kultur der Gonokokken aus dem Leichenblut gelang, obwohl intra vitam die Blutkulturen trotz mehrfacher Versuche steril blieben. Wir können dieses Verhalten zuweilen auch bei anderen Infektionskrankheiten konstatieren und müssen annehmen, daß nach dem Tode die bakteriziden Kräfte des Blutserums schnell schwinden und darum eine Anreicherung auch der pathogenen Mikroorganismen möglich wird.

Was nun das pathologisch-anatomische Bild der Gonokokkensepsis und speziell der Gonokokkenendokarditis betrifft, so muß es vorläufig nach dem oben Besagten schwierig sein, allgemeine Züge zu prädizieren. Im großen und ganzen sind es ja dieselben Veränderungen, die man auch bei anderen septischen, besonders durch Kokken erzeugten Erkrankungen zu finden pflegt. Dazu gehört der Milztumor, der in den meisten Fällen beobachtet wurde (Weichselbaum[1], Tayer[2] und Blumer, Prochaska[3], Wassermann[4] u. a.), dazu auch die parenchymatöse Schwellung der Leber und Nieren. Daß Infarkte vorkommen können, versteht sich von selbst, nirgends jedoch finde ich erwähnt, daß diese in Eiterung übergegangen wären.

[1] Weichselbaum, Zieglers *Beiträge.* 1888. Bd. IV.
[2] Thayer u. Blumer, *Bull. J. Hopkins Hosp.* 1896.
[3] Prochaska, *Deutsches Archiv f. klin. Medizin.* 1905.
[4] Wassermann, *Münchener med. Wochenschrift.* 1901.



Was die Endokarditis betrifft, so sind nicht etwa, wenn man die veröffentlichten Fälle, besonders die von Külbs[1] gesichteten übersieht, die verrukösen Formen, wie Miljaeff[2] es neuerdings behauptet hat, häufiger anzutreffen als die ulzerösen. Es ist natürlich wohl möglich, daß bei den zur Heilung führenden Fällen von Gonokokkenendokarditis sich relativ viele verruköse Formen finden. Ebenso natürlich ist es, daß bei den zum Tode führenden die ulzerösen Formen im Vordergrunde stehen. Auf den ersten Blick scheinen nun diese ulzerösen Gonokokkenendokardititen keine Besonderheiten gegenüber anderen Endokardititen aufzuweisen. Doch wird man beim genauen Durchsehen der Literatur, der älteren wie der neueren, des öfteren die Angabe finden, daß die Klappenauflagerungen von ganz besonders weicher Konsistenz und von graurosa Farbe waren, so bei Ghon und Schlagenhaufer[3], Külbs[1], Weichselbaum[4], Thayer und Blumer.[5] Unser Fall verhielt sich ebenso. Die Erklärung dieses Verhaltens findet man im mikroskopischen Bilde. Man sieht nämlich, daß die Auflagerungen höchst wenig Fibrin aufweisen, sondern zum allergrößten Teile aus Blutplättchen und zelligen Elementen bestehen. Es müßte bei weiteren Fällen darauf geachtet werden, ob sich dieser Befund ganz regelmäßig erheben läßt.

Daß auch eine Myokarditis hinzutreten kann, sei kurz vermerkt. Außer in unserem Falle finde ich eine solche bei Ghon und Schlagenhaufer[3] erwähnt. Bei v. Freundl[6] scheint sie ebenfalls vorhanden gewesen zu sein, da wie in unserem Falle eine aneurysmatische Erweiterung eines Sinus valsalvae bestand.

Auf das mikroskopische Bild der sekundären Gonokokkenlokalisation möchte ich auf Grund dieses einen Falles ausführlich nicht eingehen. Es sei nur folgendes bemerkt: Ein charakteristisches Zeichen der Gonokokkenendokarditis war in allen mikroskopisch genauer beschriebenen Fällen die enorm reichliche Ablagerung von intrazellulären, in polynukleären Leukozyten eingeschlossenen Gonokokken. Dazu kommt der schon erwähnte Mangel an Fibrin und der Reichtum an Blutplättchen. Die myokarditischen Herde unterscheiden sich in unserem Falle kaum von ätiologisch differenten Prozessen. Ich habe dabei besonders auf das Vorkommen und die Lagerung von Plasmazellen geachtet, habe aber keine besonders hervortretende Ansammlung solcher Zellen feststellen können. Das kann daran

[1] Külbs, a. a. O.
[2] Miljaeff, *Diss. med.* Berlin 1907.
[3] Ghon u. Schlagenhaufer, *Wiener klin. Wochenschrift.* 1898.
[4] Weichselbaum, a. a. O.
[5] Thayer u. Blumer, a. a. O.
[6] v. Freundl, *Wiener klin. Wochenschrift.* 1903.

liegen, daß sich der myokarditische Prozeß noch in einem zu akuten Stadium befand. Bei der schon als chronisch zu bezeichnenden Gelenkerkrankung — klinisch bestand sie schon über 6 Wochen — waren die Plasmazellen reichlicher, aber beherrschten doch in keiner Weise das Feld, während wiederum in den nur leicht entzündeten Genitalien, auch in den Tuben, die Plasmazellen eigentlich überhaupt keine Rolle spielten. Daß bei gewissen gonorrhoischen Erkrankungen, besonders auch bei Salpingitiden die Plasmazellen sehr reichlich gefunden werden, ist wegen der eigenartigen Virulenz des Gonorrhoeerregers leicht erklärlich, da dieser eben im allgemeinen lange dauernde, hartnäckige, „chronische“ Entzündungen setzt und die Plasmazellen die typischen Vertreter einer chronisch werdenden Entzündung repräsentieren. Es gibt aber auch andere Entzündungserreger, die unter Umständen genau dieselben Virulenzverhältnisse aufweisen können und dann natürlich auch ähnliche histologische Bilder zustande bringen. Darum ist es sicher zu weit gegangen, wenn Schridde[1] aus dem Vorhandensein von Plasmazellen allein in den Tuben eine gonorrhoische Entzündung diagnostizieren will. Die Untersuchungen Millers[2] zeigen es deutlich und mir selbst sind solche Fälle, wie die Millerschen auch bekannt. Reichliche Plasmazellen sollen bei entzündlichen Prozessen unklarer Ätiologie stets und in jedem Organ den Verdacht auf eine gonorrhoische Infektion erwecken. Aber im übrigen gilt, wie für die primären, so auch für die sekundären Lokalisationen der Gonorrhoe der Grundsatz: die Diagnose wird nur durch den Nachweis des Gonococcus erbracht.

[1] Schridde, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1908. S. 1251.
[2] Miller, *Archiv f. Gyn. u. Gebh.* 1909. Bd. LXXXVIII.

[Aus der Serumabteilung der chemischen Fabrik E. Merck in Darmstadt.]
(Vorstand: Dr. med. Landmann.)

Ist das Tuberkulin für den gesunden Organismus ungiftig?

Von

P. Geibel,
Oberveterinär im Feldart.-Reg. Nr. 25.

Über all die vielen Mittel, welche im Laufe der Zeit teils zu therapeutischen, teils zu diagnostischen Zwecken in die Erscheinung getreten sind, waren bald nach ihrem Auftauchen die Akten — von relativ wenigen Ausnahmen abgesehen — geschlossen: man hatte den Wert oder Unwert des Mittels erkannt. Eine dieser Ausnahmen bildete das von Robert Koch aus dem von ihm im Jahre 1882 entdeckten Bazillus Tuberculosis dargestellte Tuberkulin. Zwei Dezennien sind nunmehr seit dieser epochemachenden Entdeckung dahingegangen, und die stattliche Reihe von Arbeiten, die das Präparat von human- und veterinärmedizinischer Seite erfahren, hat noch nicht ihr Ende gefunden, da wohl keines der je in die Rüstkammer der Medizin eingeführten Mittel eine so mannigfache Beurteilung gefunden hat, als das in Rede stehende Tuberkulin. Die Frage des therapeutischen Wertes des Tuberkulins für die Humanmedizin und seines Wertes als Diagnostikum für die Veterinärmedizin ist zugunsten des Tuberkulins entschieden. Die bei weitem überwiegende Mehrzahl der erschienenen Arbeiten behandelt die therapeutischen bzw. diagnostischen Seiten des Mittels. Dagegen finden sich sehr auffallender Weise über seine Toxizität hinsichtlich des intakten Organismus nur zerstreute Bemerkungen, die einander widersprechen. Während eine Gruppe von Autoren das Tuberkulin für relativ ungiftig hinsichtlich des gesunden Organismus erklärt, vertritt eine andere Gruppe von Forschern — unter ihnen Land-



mann — die Anschauung, daß dem Tuberkulin toxische Eigenschaften für die gesunde Körperzelle innewohnen. Landmann (1, 1a) stützt sich dabei auf seine in den Jahren 1898 und 1900 veröffentlichten Versuche, in denen es ihm gelang, gesunde Meerschweinchen mit einem von ihm dargestellten und unten näher zu beschreibenden Präparate, das er als „Tuberkulol“ bezeichnete, zu töten. Diese Gruppe zählt die wenigsten Vertreter. Eine dritte Gruppe — und zwar ist dies die weitaus größte — spricht sich dahin aus, daß das Tuberkulin für den intakten Organismus absolut ungiftig sei.

Auf Anregung des Hrn. Dr. Landmann unternahm ich es nun, auf Grund mir von ihm zur Verfügung gestellter Tabellen und auch durch eigne Versuche über die toxischen Wirkungen des Tuberkulins auf den gesunden Organismus Untersuchungen anzustellen.

Betrachten wir zunächst die vorliegende Literatur, so ergibt sich folgendes: Die Annahme, daß das Gift des Tuberkelbacillus für den gesunden Organismus ein relativ ungiftiger Stoff sei, wurde von Koch (2, 2a) selbst inauguriert. Er schreibt:

> „Einem gesunden Meerschweinchen kann man bis zu 2 ccm und selbst mehr von der unverdünnten Flüssigkeit subkutan injizieren, ohne daß dasselbe dadurch merklich beeinträchtigt wird.“

Eine Schädigung gesunder Gewebselemente weist er jedoch nicht vollständig von der Hand (ebenda):

> „Das Tuberkulin enthält eine gewisse Menge der nekrotisierenden Substanz, von welcher eine entsprechend große Dosis auch bei Gesunden bestimmte Gewebselemente, vielleicht die weißen Blutkörperchen, oder ihnen nahestehende Zellen schädigt und damit Fieber und den ganzen eigentümlichen Symptomenkomplex bewirkt.“

Ferner äußert sich Koch im Jahre 1891 (ebenda):

> „Gesunden Meerschweinchen kann das Tuberkulin in ganz bedeutenden Mengen beigebracht werden, ohne daß eine merkliche Wirkung eintritt.“

Daß Koch andererseits der Ansicht war, die Einverleibung des Tuberkelbazillengiftes bringe bei erwachsenen, gesunden Menschen „eine intensive Wirkung“ und nicht unbedenkliche Symptome hervor, ergibt sich aus dem Versuch (a. a. O. 1890), den er an sich selbst vornahm.

> „Bei einem gesunden, erwachsenen Menschen,“ so schreibt er, „genügen 0·25 ccm, um eine intensive Wirkung hervorzubringen. Die Symptome, welche nach der Injektion von 0·25 ccm beim gesunden Menschen entstehen, habe ich an mir selbst nach einer am Oberarm gemachten Injektion erfahren; sie waren in Kürze folgende: 3 bis 4 Stunden nach der Injektion Ziehen in den Gliedern, Mattigkeit,

Neigung zum Husten, Atembeschwerden, welche sich schnell steigerten; in der fünften Stunde trat ein ungewöhnlicher heftiger Schüttelfrost ein, welcher fast eine Stunde andauerte; zugleich Übelkeit, Erbrechen, Ansteigen der Körpertemperatur bis zu 39·6° C; nach etwa 12 Stunden ließen sämtliche Beschwerden nach. Die Temperatur sank und erreichte bis zum nächsten Tage wieder die normale Höhe; Schwere in den Gliedern und Mattigkeit hielten noch einige Tage an, ebenso lange Zeit blieb die Injektionsstelle ein wenig schmerzhaft und gerötet."

Die heute bekannte Tatsache, daß die bei weitem größte Mehrzahl aller Menschen — nach Meissen (3) fast $^2/_3$ — post mortem anatomische Zeichen von Tuberkulose aufweisen, ohne daß dieselbe sich je intra vitam manifestiert hätte, ändert infolge der erwähnten Präsumtion Kochs, sich für einen tuberkulosefreien Menschen zu halten, nichts an der Tatsache, daß nach seiner Ansicht das Tuberkulin für den gesunden Organismus eine fiebererregende Wirkung besitze. Ferner berichtet Koch (ebenda) über Versuche, die an gesunden Erwachsenen angestellt wurden. Es hatten sich 5 Ärzte dazu bereit erklärt. Bei allen stieg die Körpertemperatur nach der Injektion an — in einem Falle (Wassermann) bis 40·2° C. Die subjektiven Symptome waren dieselben, wie sie Koch bei seinem erwähnten Selbstversuch schildert.

Aus diesem Selbstversuch und aus den Versuchen an Gesunden zieht Koch den Schluß, daß die untere Grenze der Wirkung des Mittels für den gesunden Menschen ungefähr bei 0·01 ^{ccm} liegt.

Seine ersten Versuche zur Isolierung des wirksamen Prinzips aus dem Tuberkulin stellte Koch mit Alkohol an. Er schreibt (ebenda 1891) nach Schilderung der Darstellungsmethode folgendes:

„.... Auch gelingt es nicht, durch absoluten Alkohol den wirksamen Stoff vollständig aus dem Tuberkulin niederzuschlagen, denn, wenn der abfiltrierte Alkohol verdunstet wird, dann bleibt eine gelbliche, klare Flüssigkeit zurück, welche aus dem Glyzerin und den im letzteren gelösten Substanzen besteht. Von dieser Flüssigkeit genügen 0·5 ^{ccm} nicht mehr, um ein (scil. selbstverständlich „tuberkulöses" Verf.) Tier zu töten. Aber in einem Versuche erfolgte der Tod nach Injektion von 1 ^{ccm}, in einem anderen von 1·5 ^{ccm}."

Die Annahme, daß es sich hier um einen Tod infolge der Glyzerinwirkung handele, läßt sich nicht von der Hand weisen, da ein tuberkulöses Tier durch Glyzerin leichter getötet wird als ein gesundes.

Versuche Kochs haben ferner zu dem Ergebnis geführt (ebenda): „daß das reine Tuberkulin von dem Rohtuberkulin sich in seiner Wirkung nicht merklich unterscheide."



Aus den Fällungsversuchen Kochs geht auch hervor, daß die Wirkung des Rohtuberkulins auf den gesunden Organismus nicht etwa auf die in ihm enthaltenen nicht spezifischen Bestandteile (Glyzerin usw.) zurückzuführen ist.

Aus den im Vorstehenden referierten Angaben Kochs erhellt, daß er das Tuberkulin für den gesunden Organismus als eine relativ schwach wirkende Substanz betrachtete; andererseits schreibt er aber doch dem Tuberkulin eine gewisse Wirkung auf den gesunden Organismus zu. Diese Tatsache lassen viele Autoren, die sich auf Koch in dieser Frage berufen, durchaus außer acht, wenn sie die Behauptung aufstellen, daß auch Koch die Ansicht ausgesprochen habe, das Tuberkulin sei für den intakten Organismus ein völlig ungiftiges Agens.

In den Jahren 1898 und 1900 hatte Landmann (1) — wir kommen damit zur zweiten eingangs erwähnten Gruppe — bereits die Behauptung aufgestellt und experimentell erhärtet, daß das Gift des Tuberkelbacillus nicht nur nicht ein indifferenter Körper für den gesunden Organismus sei, sondern toxische Eigenschaften für denselben besitze. Genannter Forscher stellte aus den Leibern der Tuberkelbazillen das oben erwähnte Präparat „Tuberkulol" auf folgende Art dar: Durch Tierpassagen wird Tuberkelbazillen vom Typus humanus eine hochgradige Virulenz verliehen. Die Bazillen in Bouillon gezüchtet — werden durch Fließpapier filtriert, darauf entfettet, zerkleinert und bei 37° C (der Wachstumstemperatur der Bazillen) einer längeren Extraktion mit Wasser unterworfen. Die Bazillen werden darauf, nachdem die Flüssigkeit abgegossen worden ist, bei 60° C mit einer neuen Extraktionsflüssigkeit ausgezogen. Derselbe Vorgang wiederholt sich mit einem jedesmaligen neuen Aufguß bei 80° und 100°. Die bei den verschiedenen Temperaturgraden erhaltenen Extrakte werden zusammengegossen, bei 37° C eingedampft und durch Tonkerzen filtriert. Dieses so erhaltene Extrakt, das aus den Proteinen der Bazillen besteht, ist das Tuberkuloseendotoxin, das „Tuberkulol B", wie es Landmann genannt hat. Es liegt auf der Hand, daß durch diese fraktionierte Extraktion die bei niederen Temperaturen extrahierbaren Stoffe aus den Bazillenleibern ohne jede Modifikation infolge höherer Temperaturgrade gewonnen werden, und daß höhere Hitzegrade zur Gewinnung der schwieriger zu extrahierenden Bestandteile der Tuberkelbazillen erst dann zur Anwendung kommen, nachdem die vorgenannten Stoffe bereits abgeschieden und in Sicherheit gebracht sind. Die Bouillon, die bei der erwähnten Filtration zurückgeblieben ist, wird ebenfalls im Vakuum bei 37° C eingeengt, filtriert und stellt das Toxin der Tuberkelbazillen, das „Tuberkulol C", dar. Es enthält die Stoffwechselprodukte der Bakterien. Die Mischung von Tuberkulol B + Tuberkulol C repräsentiert das „Tuber-



kulol A", dem 0.5 Prozent Phenol zur Konservierung zugesetzt werden. Die Flüssigkeit wird jedesmal so stark konzentriert, das 1 ccm hiervon die Dosis letalis für ein gesundes Meerschweinchen von 250 grm Gewicht enthält. Der bei der fraktionierten Extraktion zurückbleibende Rest kann tuberkulösen Tieren in bedeutender Menge injiziert werden, ohne dieselben zu töten — ein Beweis dafür, daß durch die Extraktion die Bazillen von ihren toxischen Bestandteilen befreit worden sind.

Das „Tuberkulol D" wird ebenso wie das Tuberkulol A dargestellt, jedoch aus Bazillen des Typus bovinus. Das „Bovotuberkulol" ist eine 50prozentige Verdünnung des Tuberkulols D.

Löwenstein (4) macht in seiner Arbeit über Tuberkulinpräparate zu dem Tuberkulol folgende Bemerkung:

„Landmann hat also ein richtiges Tuberkulosetoxin aus den Tuberkelbazillen hergestellt, das eigentlich in den Tuberkelbazillen gar nicht enthalten ist. Denn nach den Erfahrungen von Bail, Verf., kann man Meerschweinchen 200 mg lebender Tuberkelbazillen einspritzen, so daß der ganze Organismus mit Bazillen überschwemmt wird, und trotzdem wird man nie einen akuten Tuberkulosetod bei Meerschweinchen beobachten können."

Diese Deduktionen Löwensteins entbehren offenbar jeder Berechtigung, denn wie es bei der Ernährung des Organismus nicht auf diejenigen Mengen von Nährstoffen ankommt, die dem Körper einverleibt werden, sondern nur auf die, welche er resorbiert, so verhält es sich auch bei den Vergiftungen. Um den Vergleich mit den Nährstoffen weiter auszuführen, könnte man auch dem Körper die in dem Getreidekorn enthaltenen Kohlehydrate in der Form des ganzen Korns zuführen: es wird jedoch den Digestionstraktus unausgenutzt passieren. Eine an sich sehr giftige Substanz kann in dem Körper keine Wirkung entfalten, wenn sie in einer unresorbierbaren Form eingeführt worden ist. Nun ist es von dem Tuberkelbacillus hinreichend bekannt, daß er infolge seines Wachsgehaltes parenteral absolut unresorbierbar ist.

Injiziert man einem Tiere kleine Mengen von Tuberkelbazillen, so bleiben an der Injektionsstelle die Bazillen unresorbiert liegen und rufen dort vermöge ihrer chemotaktischen Wirkung auf die Leukozyten die Bildung eines Abszesses hervor, in dem noch nach vielen Monaten die intakten Tuberkelbazillen nachweisbar sind.

Auch kann man Tuberkelbazillen intravenös injizieren, so daß sie sich gleichmäßig über den ganzen Organismus verteilen. Sie werden dann nicht etwa resorbiert, sondern rufen auch in abgetötetem Zustande miliare Knötchen hervor, in denen sie lange Zeit danach morphologisch noch völlig intakt nachgewiesen werden können. Sie können also selbst bei intravenöser Injektion keine toxische Wirkung entfalten.



Es mußte daher a priori als ein ganz aussichtsloses Unterfangen bezeichnet werden, Meerschweinchen mit unveränderten Tuberkelbazillen akut vergiften zu wollen, und die negativen Resultate von Löwenstein und Bail beweisen natürlich nichts.

Auf den quantitativen Vergleich der von Löwenstein angewandten Bazillenmenge und den Doses letales des Landmannschen Tuberkulol B können wir erst später bei Besprechung der Tabellen eingehen.

Gerade der Umstand, daß die Tuberkelbazillen von dem Organismus nicht resorbiert werden können, war der Anlaß, daß Landmann ein kompliziertes Extraktionsverfahren anwandte und Koch die Tuberkelbazillen zertrümmerte.

Zu demselben Ergebnis wie Landmann, daß das Tuberkulin für den gesunden Organismus giftig sei, kam auch Maragliano (5, 5a). Derselbe stellte ein Extrakt der Tuberkelbazillen in heißem Wasser dar. „Diese Flüssigkeit hat auf tuberkulöse und gesunde Tiere dieselben toxischen Wirkungen, wie das Glyzerinextrakt. Die Störungen der Gefäßinnervation, die sie hervorruft, sind ebenfalls die gleichen. Die damit vergifteten Tiere weisen bei der Sektion eine ausgesprochene Kongestion aller Organe, besonders ausgeprägt aber der Nebennieren auf, wie es eben auch bei Vergiftung mit glyzerischem Tuberkulin der Fall ist.“ 1 ^{ccm} des Giftes subkutan injiziert, tötet nach Maragliano 100 ^{grm} gesundes Meerschweinchen sicher.

Aufseiten Landmanns stehen ferner Nicolle (6) und Pawlowsky (7). Ersterer erklärt, daß das Extrakt aus Tuberkelbazillen mit absolutem Alkohol für gesunde und tuberkulöse Meerschweinchen in der gleichen Dosis giftig sei. Letzterer kommt auf Grund von Versuchen zu dem Schluß, daß große Mengen durch Erhitzung abgetöteter Tuberkelbazillenkulturen toxisch auf den Organismus der Meerschweinchen einwirken, indem sie reichliche Exsudation und Vergiftung und Tod derselben hervorrufen. Pawlowsky hatte zwei gesunden Meerschweinchen 1 bzw. 10 ^{ccm} Tuberkelbazillenkulturen, die zweimal im Dampftopf sterilisiert waren, ins Cavum Peritonaei injiziert. Im ersten Falle erfolgte Exitus letalis nach 2 Monaten, im letzteren nach 2 Tagen — ein Effekt, der durch das in den Bazillenleibern substituierte Virus erzielt worden war.

Es läßt sich nicht verhehlen, daß durch diese Versuche der Beweis einer Giftigkeit des Tuberkulins für den gesunden Organismus nicht sicher erbracht ist, denn bei der Injektion von Tuberkelbazillen in die Bauchhöhle entsteht dort eine so reichliche Eiterbildung, daß ein nach 2 Monaten eintretender Tod des Versuchstieres sehr wohl sekundärer Natur sein kann.

Ebenso erachten Cornet und Meyer (8) „ein aus den Bazillenleibern bei 130° mit verdünnter Na-Lauge extrahiertes Gift (Aronson) als giftig für den gesunden Organismus, denn es tötet die Versuchstiere in 3 bis 6 Wochen unter Kachexie ohne das anatomische Bild der Tuberkulose." Sie erklären noch (ebenda):

„Die Temperatursteigerung ist bei Gesunden gering, bei Tuberkulösen weit höher, so daß die etwa 100fache Menge Tuberkulin notwendig ist, um bei gesunden Menschen die gleiche Temperatursteigerung wie bei Erkrankten hervorzurufen."

Auch diese Versuche sind nur mit Vorbehalt für die Anschauung zu verwerten, daß das Tuberkelbazillengift für den gesunden Organismus toxisch ist. Denn es ist der Einwand zulässig, daß die von diesen Autoren beobachteten Wirkungen nicht durch das primäre Tuberkulosegift hervorgerufen wurden, sondern die Folge eines erst durch die eingreifende Behandlung mittels eines nicht indifferenten Stoffes neu entstandenen Giftes (Alkalialbuminate usw.) waren.

Wir wenden uns nun der dritten Gruppe zu, die für die absolute Ungiftigkeit des Tuberkulins hinsichtlich des intakten Organismus eintritt. Nach Behring sind (zitiert nach Dieudonné 9) die größten Giftmengen des bisher hergestellten Tuberkulosegiftes für weiße Mäuse „ganz indifferent". Andererseits behauptet er aber (ebenda), „daß eine Spielart grauer Feldmäuse (Spitzmäuse) auf verhältnismäßig kleine Tuberkulosegiftdosen mit tödlich endender Krankheit reagiert." Zur Giftigkeit für Meerschweinchen äußert er sich nicht.

Huber (10) spricht sich folgendermaßen aus: „Jedenfalls ist das Tuberkulin als solches sehr wenig toxisch für Tiere, denn selbst eine Erstinjektion von 20 mg (Höchstdosis für den Menschen) beeinträchtigt die Munterkeit und Temperatur eines kleinen Meerschweinchens anscheinend gar nicht."

Obwohl, wie erwähnt, die Veröffentlichungen Landmanns über die Toxizität des Tuberkulins bereits in den Jahren 1898 und 1900 erfolgten, so finden sich doch noch nach dieser Zeit in der fachwissenschaftlichen Literatur Angaben von Autoren, die die Giftigkeit des Tuberkulins für die gesunde Körperzelle in Abrede stellen.

Nach Kolle-Hetsch (11) „ertragen gesunde Menschen 10 mg, oft sogar 50 bis 100 mg Tuberkulin ohne besondere Krankheitserscheinungen."

Marie und Tiffenau (12) halten „das mit Alkohol gefällte Tuberkulin für gesunde Mäuse und Kaninchen nicht giftiger als das Bouillonpepton."

2*

Löwenstein (13) ist der Ansicht, „daß die Wertbestimmung des Tuberkulins deshalb auf so besondere Schwierigkeiten stoße, weil gesunde Meerschweinchen und Kaninchen absolut immun dagegen sind."

Diese Anschauung teilt auch Kraus (14): „Spritzt man einer Reihe von tuberkulösen und zur Kontrolle einer Reihe von normalen Meerschweinchen verschiedene Mengen von (Alt-)Tuberkulin ein, so sind nach 24 Stunden einige der tuberkulösen Tiere gestorben, andere schwer krank. Alle normalen jedoch bleiben gesund."

In noch prägnanterer Form urteilen Ruppel und Rickmann (15). Sie schreiben:

> „Das Tuberkulin entfaltet seine Giftigkeit einzig und allein im tuberkulös erkrankten Organismus, während es für normale Individuen einen völlig indifferenten Stoff darstellt. Tuberkulöse Meerschweinchen beispielsweise erliegen der subkutanen Injektion von 0·05 bis 1 ccm Alttuberkulin innerhalb von 24 Stunden, während ein gesundes Meerschweinchen 8 bis 10 ccm Alttuberkulin ohne jede Reaktion verträgt und selbst bedeutend größere Mengen vertragen würde, wenn es nicht durch die zufälligen, nicht spezifischen Beimengungen des Tuberkulins, wie z. B. durch Peptone, Albumosen und Glyzerin geschädigt werden würde. Ein gereinigtes Tuberkulintrockenpräparat wurde von gesunden Meerschweinchen in Mengen von 0·5 grm anstandslos vertragen. Diese Menge von 0·5 grm unseres gereinigten Präparates entspricht einer Menge von 50 ccm Alttuberkulin."

Über einen Parallelversuch mit Albumosen und Peptonen berichten die Verfasser nicht. Dieselben schreiben noch (ebenda):

> „Jedenfalls steht soviel fest, daß das Tuberkulin eine Reizwirkung ausschließlich auf die tuberkulös erkrankte Zelle ausübt, während es die gesunde Körperzelle völlig unbeeinflußt läßt."

Ruppel (16) stellt den Satz auf:

> „Das Tuberkulin enthält ein Gift nur für den tuberkulösen Organismus und für die tuberkulös erkrankte Zelle."

Nach ihm „besitzt (a. a. O.) die normale Zelle nicht die Fähigkeit, Tuberkelgift zu binden. Auf den normalen Organismus kann das Tuberkulin überhaupt nicht vergiftend wirken."

Auf der VIII. Versammlung der Tuberkuloseärzte in Dresden, Juni 1911, erklärte Ruppel (17), „daß Koch durch seine allerersten Arbeiten den Nachweis erbracht habe, daß man unter einem Tuberkulosegift nur ein solches versteht, welches unwirksam ist für das gesunde Tier, welches hochwirksam ist für den tuberkulösen Organismus. Das gesunde Tier



ist für ein Tuberkulosegift, sei es, welches es wolle, selbst für den Tuberkelbacillus als solchen, welcher doch alle spezifischen Stoffe enthalten muß, so gut wie refraktär." Beim Referat der erwähnten Arbeiten Kochs haben wir gesehen, daß Koch nie die Behauptung aufgestellt bzw. nachgewiesen hat, daß ein Tuberkulosegift nur ein solches sei, das „unwirksam" sei für das gesunde Tier. Im Gegenteil: Koch verneinte keineswegs die ungünstige Wirkung des Tuberkulosegiftes auf gesunde Gewebselemente.

In seinem Aufsatz „Über die Beziehungen zwischen der Theorie der Tuberkulinwirkung und der Tuberkulintherapie" sagt Wolff-Eisner (18), der diagnostische Wert der Tuberkulinreaktionen beruhe darauf, „daß man beim Gesunden, beim vollkommen Tuberkulosefreien, auch durch wiederholte Injektionen keine Reaktion, d. h. keine Empfindlichkeit hervorbringt, und daß eine Sensibilisierung nur bei tuberkulös Infizierten möglich ist." „Ich habe," so führt er weiter aus, „stets darauf hingewiesen (selbst gegenüber Robert Koch), daß der absolut Tuberkulosefreie auf Tuberkulin überhaupt nicht reagiert; ganz neuerdings kommt Erlandsen auf Grund seiner Versuche ebenfalls zu dem Ergebnis, daß der absolut Gesunde, d. h. Tuberkulosefreie nicht mit Tuberkulin sensibilisiert werden kann."

Kraus, Löwenstein und Volk (19) erklären:

„Es soll durch Versuche wahrscheinlich gemacht werden, daß das Tuberkulin als ein primäres Gift anzusehen ist, das für Gesunde sich völlig ungiftig, für Tuberkulöse hingegen sich giftig erweist."

Es wurden von ihnen fünf Versuchsreihen aufgestellt. In der ersten starb von 6 gesunden Meerschweinchen eins nach 24 Stunden, das mit 1 ccm Alttuberkulin intraperitoneal geimpft worden war. In der zweiten erlagen von 6 Tieren 5 nach längstens 48 Stunden der Impfung mit 1 bzw. 0·5 ccm Alttuberkulin. Von 6 Meerschweinchen des dritten Versuches ist ein Tier nach 24 Stunden infolge der Wirkung von 1·5 ccm Alttuberkulin gestorben. Die vierte und fünfte Versuchsreihe, in der 4 bzw. 6 Meerschweinchen 0·3 bis 1 ccm Alttuberkulin appliziert wurden, weist keine Gestorbenen auf. Es ist somit den Autoren nicht gelungen, den Beweis für die „völlige Ungiftigkeit" des Tuberkulins für den gesunden Organismus durch ihre Versuche zu erbringen.

J. Bauer (20) schreibt:

„Auf die Applikation von Tuberkulin reagiert erst der tuberkulöse Organismus. Es müssen also erst durch die Infektion Antikörper im Organismus geschaffen werden, wenigstens disponible, damit er auf eine Zweiteinverleibung desselben Antigens reagiert."

Die Versuchsresultate.

Zur Klärung der im Vorstehenden erörterten Fragen wurden nun eigene Versuche angestellt. Ihre Ergebnisse sind im folgenden in tabellarischer Ordnung angegeben.

C-Präparate.

Tabelle I.

Tuberkulol C. 31. III. 1909.
Kulturbrühe Nr. 142. Dosis letalis der ungeimpften Brühe = 30 ccm.
Stamm 1. Typus human.
Alter der Kultur: 2 Monate.
Konzentration: $^1/_{20}$.
Meerschweinchen 240 grm: 1·5 ccm; † in 20 Stunden.
„ 235 „ : 1·2 „ ; † „ 48 „ .
„ 240 „ : 1·0 „ ; lebt.
Dosis letalis = 24 ccm Ausgangsmaterial = 1·2 ccm Konzentrat = 0·25 grm feste Substanz.

Tabelle II.

Tuberkulol C. 13. VII. 1909.
Kulturbrühe Nr. 139. Dosis letalis der ungeimpften Brühe = 60 ccm.
Stamm 1. Typus human.
Alter der Kultur: 5 Monate.
Konzentration: $^1/_{20}$.
Meerschweinchen 235 grm: 2·5 ccm; † in 24 Stunden.
„ 240 „ : 2·0 „ ; lebt.
Dosis letalis = 50 ccm Ausgangsmaterial = 2·5 ccm Konzentrat = 0·2 grm feste Substanz.

Tabelle III.

Tuberkulol C. 10. XI. 1909.
Kulturbrühe Nr. 145. Dosis letalis der ungeimpften Brühe = 60 ccm.
Stamm 1. Typus human.
Alter der Kultur: 7 Monate.
Konzentration $^1/_{20}$.
Meerschweinchen 250 grm: 2·0 ccm; † in 48 Stunden.
„ 245 „ : 1·5 „ ; lebt.
Dosis letalis = 40 ccm Ausgangsmaterial = 2 ccm Konzentrat = 0·2 grm feste Substanz.

Tabelle IV.

Tuberkulol C. 2. III. 1910.
Kulturbrühe Nr. 159. Dosis letalis der ungeimpften Brühe = 60 ccm.
Stamm 3. Typus human.
Alter der Kultur: 3 Monate.
Konzentration: $^1/_{16}$.



Meerschweinchen	250 grm : 3·5 ccm;	† in 12 Stunden.	
„	240 „ : 2·5 „ ;	† „ 12 „ .	
„	250 „ : 1·25 „ ;	† „ 24 „ .	
„	240 „ : 0·6 „ ;	lebt.	

Dosis letalis = 20 ccm Ausgangsmaterial = 1·25 ccm Konzentrat = 0·05 grm feste Substanz.

Tabelle V.

Tuberkulol C. 10. XI. 1910.
Kulturbrühe Nr. 179. Dosis letalis der ungeimpften Brühe = 60 ccm.
Stamm 3. Typus human.
Alter der Kultur: 7 Monate.
Konzentration: $^{1}/_{30}$.

Meerschweinchen	250 grm : 1·5 ccm;	† in 15 Stunden.
„	250 „ : 0·8 „ ;	† „ 20 „ .
„	240 „ : 0·65 „ ;	† „ 24 „ .
„	240 „ : 0·5 „ ;	lebt.

Dosis letalis = 20 ccm Ausgangsmaterial = 0·65 ccm Konzentrat = 0·1 grm feste Substanz.

Tabelle VI.

Tuberkulol C. 2. XII. 1909.
Kulturbrühe Nr. 136. Dosis letalis der ungeimpften Brühe = 30 ccm.
Stamm 6. Typus bovin.
Alter der Kultur: 10 Monate.
Konzentration: $^{1}/_{20}$.

Meerschweinchen	250 grm : 2·0 ccm;	† in 12 Stunden.
„	245 „ : 1·5 „ ;	† „ 12 „ .
„	250 „ : 1·0 „ ;	† „ 20 „ .
„	250 „ : 0·8 „ ;	† „ 24 „ .
„	245 „ : 0·7 „ ;	lebt.

Dosis letalis = 16 ccm Ausgangsmaterial = 0·8 ccm Konzentrat = 0·1 grm feste Substanz.

B-Präparate.

Tabelle I.

Tuberkulol B. 10. XI. 1909.
Kulturbrühe Nr. 145.
Stamm 1. Typus human.
Alter der Kultur: 7 Monate.

I. Fraktion bei 18°.

Meerschw.	240 grm :	10·0 ccm	= 2 Flaschen	= 0·07 grm	feste Substanz. † in 20 Stunden.
„	230 „ :	7·5 „	= 1·5 „	= 0·05 „	feste Substanz. † in 20 Stunden.
„	235 „ :	5·0 „	= 1 „	= 0·03 „	feste Subst., lebt.



II. Fraktion bei 60°.

Meerschw.	230 grm:	7·5 ccm	= 1·5 Flasche	= 0·16 grm	f. S. † in 24 Std.
„	230 „ :	5·0 „	= 1 „	= 0·11 „	f. S., lebt.

III. Fraktion bei 90°.

Meerschw.	245 grm:	15·0 ccm	= 3 Flaschen	= 0·09 grm	f. S. † in 48 Std.
„	240 „ :	10·0 „	= 2 „	= 0·06 „	f. S., lebt.

Dosis letalis des vereinigten Tuberkulol B:
2·0 ccm = 1 Flasche = 0·08 grm feste Substanz.

Tabelle II.

Tuberkulol B. 25. VIII. 1909.
Kulturbrühe Nr. 148.
Stamm 1. Typus human.
Alter der Kultur: 2 Monate.

I. Fraktion bei 18°.

Meerschw.	230 grm:	7·5 ccm	= 1·5 Flasche	= 0·43 grm	f. S. † in 20 Std.
„	235 „ :	6·6 „	= 1·3 „	= 0·38 „	f. S. † in 24 „
„	235 „ :	6·0 „	= 1·25 „	= 0·35 „	f. S., lebt.

II. Fraktion bei 60°.

Meerschw.	240 grm:	10·0 ccm	= 2 Flaschen	= 0·36 grm	f. S. † in 12 Std.
„	235 „ :	7·5 „	= 1·5 „	= 0·27 „	f. S. † in 20 „
„	240 „ :	5·0 „	= 1 „	= 0·18 „	f. S., lebt.

III. Fraktion bei 80°.

Meerschw.	235 grm:	10·0 ccm	= 4 Flaschen	= 0·48 grm	f. S. † in 40 Std.
„	235 „ :	7·5 „	= 3 „	= 0·36 „	f. S., lebt.

Dosis letalis des vereinigten Tuberkulol B:
8·0 ccm = 0·64 Flasche = 0·04 grm f. S.

Tabelle III.

Tuberkulol B. 26. VII. 1909.
Kulturbrühe Nr. 151.
Stamm 3. Typus human.
Alter der Kultur: 5 Wochen.

I. Fraktion bei 18°.

Meerschw.	230 grm:	7·5 ccm	= 1·5 Flasche	= 0.3 grm	f. S. † in 20 Std.
„	230 „ :	6·3 „	= 1·25 „	= 0·25 „	f. S. † in 24 „
„	230 „ :	5·0 „	= 1 „	= 0·22 „	f. S., lebt.

II. Fraktion bei 60°.

Meerschw.	230 grm:	7·5 ccm	= 3 Flaschen	= 0·45 grm	f. S. † in 40 Std.
„	230 „ :	6·25 „	= 2·5 „	= 0·37 „	f. S. † in 40 „
„	230 „ :	5·0 „	= 2 „	= 0·3 „	f. S. † in 48 „
„	230 „ :	3·75 „	= 1·5 „	= 0·22 „	f. S., lebt.

III. Fraktion bei 80°.

Meerschw.	230 grm : 12·3 ccm	= 4 Flaschen	= 0·48 grm f. S.	† in 20 Std.
„	240 „ : 9·3 „	= 3 „	= 0·37 „ f. S.	† in 20 „ .
„	235 „ : 6·2 „	= 2 „	= 0·25 „ f. S.,	lebt.

Dosis letalis des vereinigten Tuberkulol B:
5·0 ccm = 0·44 Flaschen = 0·2 grm f. S.

Die Tabellen liefern zur Genüge den Beweis dafür, daß auch gesunde Tiere durch Produkte, die man aus Tuberkelbazillenkulturen darstellt, ohne weiteres getötet werden können, mit anderen Worten, daß der Tuberkelbacillus ein auch für gesunde Individuen tötliches Gift erzeugt. Betrachten wir zunächst die C-Präparate. Jede Tabelle enthält außer der Bezeichnung das Datum der Herstellung, die Nummer der Kulturbrühe und den verwandten Bazillenstamm, ob er vom Typus humanus oder Typus bovinus ist. Es ist weiter das Alter der Kultur angeführt, d. h. die Zeit, welche die Kultur im Brutschrank zugebracht hat. Die Kulturbrühe wurde, bevor sie zur Injektion verwandt wurde, im Vakuum bei höchstens 37° C konzentriert. Der Grad der Konzentration ist ebenfalls verzeichnet. Das Gewicht der zu den Versuchen gebrauchten Meerschweinchen betrug je 230 bis 250 grm. Es wurden nur Tiere benutzt, die vollständig gesund waren. Die Einverleibung des Tuberkelbazillengiftes geschah stets subkutan nach vorausgegangener Desinfektion der Injektionsstelle. In jeder Tabelle findet sich weiter die Angabe, wieviel Kubikzentimeter der ungeimpften Brühe notwendig waren, um eine tötliche Wirkung auf ein gesundes Meerschweinchen hervorzurufen, d. h. die Dosis letalis der ungeimpften Brühe. Sie wurde vor der Injektion ebenfalls im Vakuum konzentriert, so daß ein Meerschweinchen nie mehr als 5 ccm Flüssigkeit erhielt. Diese Feststellung ist von der allergrößten Wichtigkeit, denn bei der relativ hohen Dosis des Tuberkelbazillengiftes könnte der Einwand ins Feld geführt werden, die Versuchstiere seien nicht durch den Gehalt an Tuberkelbazillengift getötet worden, sondern durch die in der Ausgangsbrühe enthaltenen wirksamen Stoffe (Peptone, Fleischextrakt, Glyzerin). Besonders vom Glyzerin ist es hinreichend bekannt, daß bereits relativ kleine Dosen bei subkutaner Applikation genügen, um gesunde Meerschweinchen durch Auflösung der Erythrozyten zu töten. So gelang es durch eigene Versuche wiederholt, bei Meerschweinchen durch die subkutane Injektion von 2 ccm Glyzerin Exitus letalis herbeizuführen.

Es bedarf nun keiner ausführlichen Erörterung, daß der Nachweis des Tuberkelbazillengiftes um so sinnfälliger in die Erscheinung tritt, je bedeutender die Differenz zwischen der Dosis letalis der Ausgangsbrühe und der des fertigen Präparates ist. Bei Tabelle I könnte der Einwand erhoben werden, daß der Unterschied von 30 und 24 ccm doch ein zu

minimaler sei, um mit Sicherheit den Schluß auf das Vorhandensein eines Tuberkulosegiftes zu ziehen. Aber selbst, wenn die Dosis letalis des fertigen Präparates 30 ccm betragen würde, so hätte trotzdem die Folgerung auf das Dasein eines Tuberkulosegiftes in dem fertigen Präparat eine gewisse Berechtigung. Man muß nämlich nicht außer acht lassen, daß die Tuberkelbazillen während ihres zweimonatlichen intensiven Wachstums eine sehr dicke Schicht auf der Oberfläche der Bouillon gebildet und dabei der Brühe bedeutende Mengen ihres Gehalts an Nährstoffen entzogen haben. Für die Richtigkeit dieses Satzes läßt sich hinsichtlich des Glyzeringehaltes der Brühe durch die chemische Untersuchung der Beweis erbringen. Denn wie Siebert (24) nachgewiesen hat, hat sich herausgestellt, daß der Gehalt der Bouillon an Glyzerin nach mehrmonatlichem Bakterienwachstum ein erheblich geringerer ist als vor der Beschickung der Bouillon mit Bakterienmaterial. Siebert stellte in einem Falle eine Reduzierung des Glyzerins von 3·7 Prozent auf 1·53 Prozent fest, in einem zweiten Falle von 3·4 Prozent auf 1·3 Prozent. Er kommt zu dem Schlußresultat:

> „Die Tuberkelbazillen verbrauchen bei ihrem Wachstum auf Glyzerinbouillon erhebliche Mengen Glyzerin, so daß man sie als ‚Glyzerinfresser' bezeichnen kann."

Auf Grund dieser Tatsache erhellt, daß die Differenzen zwischen den Doses letales des Ausgangsmaterials und des fertigen Präparates noch größer werden, als man es zahlenmäßig angeben kann. Der Glyzerinverlust ist also von hoher Bedeutung für den Nachweis des Tuberkelbazillengiftes in dem fertigen Präparat. Auch wenn man diesen Umstand nicht beachtet, so ist die oben genannte Differenz in den Tabellen II und III eine noch größere (10 bzw. 20 ccm) als in der Tabelle I. Bei dem Vergleiche der Stärke der Doses letales der einzelnen fertigen Präparate muß man berücksichtigen, daß die Konzentration bei den Präparaten eine verschieden starke ($^1/_{16}$, $^1/_{20}$, $^1/_{30}$) ist. Man muß deshalb die Doses letales des Ausgangsmaterials vergleichen, da der Vergleich der Doses letales der Konzentrate zu unrichtigen Ergebnissen führen würde, weil eben die Konzentration eine verschieden starke ist.

Ein weiterer Beweis für die spezifische Natur des Giftes ist der Umstand, daß trotz der gleichstarken Wirkung der ungeimpften Brühe (60 ccm in Tabelle II, III, IV und V) die Dosis letalis des fertigen Präparates eine verschieden große ist. Diese Schwankungen dürfen uns nicht überraschen. Sie sind z. B. bei dem Bacillus Diphtheriae und Bacillus Tetani in weit höherem Maße vorhanden. Vom Virus des ersteren wissen wir z. B., daß, wenn man ein und denselben Kulturstamm auf Kulturbrühe von völlig konstanter Zusammensetzung bei der gleichen Temperatur und gleich



lange Zeit züchtet, trotzdem die Giftausbeute bei einer Giftnummer zehnmal so stark sein kann, als bei der anderen, obgleich sich ein nennenswerter Unterschied in der Intensität des Bakterienwachstums nicht nachweisen läßt.

In den Tabellen der Tuberkulol B-Präparate sind die Extraktionen bei den einzelnen Temperaturen — 18°, 60°, 80° bzw. 90° — angegeben. Vergleicht man die verschiedenen Methoden der Tuberkulol B-Darstellung, d. h. die bei den verschiedenen Temperaturen gewonnenen Produkte, so kommt man zu zwei Fragen:

1. Welches Verfahren liefert aus einer bestimmten Bakterienmenge die größte Anzahl tödlicher Dosen, d. h. liefert quantitativ am meisten Gift?

2. Welches Verfahren liefert das qualitativ stärkste Gift, d. h. welches Produkt enthält die Dosis letalis in der geringsten Menge Trockensubstanz?

Konstante Werte lassen sich bezüglich der Quantität aus den Tabellen nicht feststellen. Bei der zweiten Extraktion ist die Ausbeute erklärlicherweise geringer, als bei der ersten, und bei der dritten geringer, als bei der zweiten, da ja die zweite und dritte Extraktion aus den Rückständen der ersten bzw. zweiten erfolgt. Auch in qualitativer Hinsicht ist man nicht berechtigt, aus den Tabellen eine Gesetzmäßigkeit herzuleiten.

In den Doses letales der vereinigten Produkte aus den einzelnen Extraktionen ergeben sich Schwankungen von 0·4 Flasche zu 1·0 Flasche, d. h. das eine Mal ist die Dosis letalis etwa doppelt so groß als das andere Mal. Dabei muß bemerkt werden, daß nur Flaschen von gleich gutem Wachstum verglichen wurden. Dies findet seine Erklärung in dem Alter der betreffenden Kulturen (5 Wochen in Tabelle III gegen 7 Monate in Tabelle I), denn es ist eine bekannte Tatsache, daß Kulturen mit der Länge der Zeit an Giftgehalt einbüßen.

Ein weiterer Beweis für den spezifischen Charakter des Tuberkelbazillengiftes ist der, daß die Doses letales des vereinigten Präparates zwischen 0·2 und 0·04 grm fester Substanz schwanken. Würde es sich um ein nicht spezifisches, in den verschiedensten Bakterienarten gleichmäßig vorkommendes Eiweiß handeln, so wäre diese starke Schwankung nicht zu verstehen. Von den spezifischen Bakteriengiften wissen wir dagegen, daß ihre Konzentration, in der sie mit dem nicht spezifischen Eiweiß gemengt sind, eine sehr verschiedene sein kann. So gibt es Typhusbakterien, die in abgetötetem, absolut getrocknetem Zustande Meerschweinchen zu 0·1 grm töten können, während andere diesen Effekt schon in einer Menge von 0·01 grm ausüben. Umgekehrt können wir also aus der verschiedenen Giftigkeit auch auf den spezifischen Charakter eines Eiweißes



schließen. Die spezifische Wirksamkeit des Tuberkulols, geprüft an tuberkulösen Tieren, ist, wie Siegesmund (22) nachgewiesen hat, eine erheblich größere als die des Tuberkulins.

Die Dosis letalis des aus den Tuberkelbazillen bei den verschiedenen Extraktionen ausziehbaren Giftes schwankt zwischen 0.04 und 0·48 grm fester Substanz. Diese Tatsache ist von besonderer Bedeutung bezüglich der oben erwähnten Behauptung Löwensteins (4), Landmann habe aus den Bakterien ein Gift extrahiert, das gar nicht in denselben enthalten sei, weil er — Löwenstein — selbst mit 0·2 grm lebender Tuberkelbazillen (was höchstens 0·14 grm Trockengewicht entspricht) gesunde Meerschweinchen nicht habe töten können. Wenn nun aus den vorstehenden Tabellen hervorgeht, daß die tödliche Dosis des Tuberkulols B sehr häufig mehr wiegt als 0·14 grm, und wenn man ferner berücksichtigt, daß bei dem Landmannschen Extraktionsverfahren doch nur ein Teil der Bakterienleiber in Lösung übergeführt wird, so ergibt sich ohne weiteres die Unzulässigkeit der Löwensteinschen Schlußfolgerungen.

Die Resultate der angestellten Versuche berechtigen dazu, nunmehr folgende Schlüsse zu ziehen:

1. Bezüglich des Tuberculinum Koch hat Koch selbst die Möglichkeit einer Tuberkulosegiftwirkung auf die gesunde Zelle zugegeben. Der sichere Nachweis dieser Tatsache aber ist bei dem Tuberculinum Koch nicht möglich, weil es nicht spezifische, zellschädigende Stoffe (Glyzerin, Fleischextrakt) in zu großer Menge enthält.

2. Mit Hilfe der Landmannschen Präparate ist es möglich, die spezifische Giftwirkung des Tuberkulosegiftes dem gesunden Organismus gegenüber einwandfrei nachzuweisen.

3. Die im Vorstehenden zitierten Behauptungen Löwensteins, Ruppels, Rickmanns u. a., welche dem Gift des Tuberkelbacillus jede Wirkung auf den gesunden Organismus abstreiten, sind durch die beigebrachten Tatsachen widerlegt. Das Gleiche gilt für die Autoren, die den Toxinen bzw. Endotoxinen des Tuberkelbacillus nur eine relativ giftige Wirkung auf das gesunde Individuum zuschreiben zu müssen glauben.



Literatur.

1. Landmann, Über Tuberkulosetoxin. *Hygien. Rundschau.* 1898. Nr. 10.

1a. Derselbe, Über eine neue Methode der Tuberkulosetoxinbehandlung. *Ebenda.* 1900. Nr. 8.

2. Koch, Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1890. Extraausgabe vom 13. November. S. 1030.

2a. Derselbe, *Ebenda.* 1891. S. 102.

3. Meissen, Die spezifische Diagnostik und Therapie der Tuberkulose. *Zeitschrift f. ärztl. Fortbildung.* 1910. Nr. 10. S. 291.

4. Löwenstein, Über Tuberkulinpräparate zu diagnostischen und Heilzwecken. *Handbuch der Technik u. Methodik der Immunitätsforschung* v. Kraus-Levaditi. 1911. Ergänz.-Bd. I. S. 355.

5. Maragliano, Der wässerige Auszug der Tuberkelbazillen und seine Derivate. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1899. S. 385.

5a. Derselbe, Die spezifische Therapie und die Vaccination der Tuberkulose. Vortrag, gehalten am 28. März 1904 in The Henry Phipps Institute in Philadelphia. Sonderabdruck aus der *Berliner klin. Wochenschrift.* 1904. Nr. 23 u. 24.

6. Nicolle, Une conception générale des anticorps et de leurs effets. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1908. T. XXII. p. 26 u. 133.

7. Pawlowsky, Über die Immunisierung gegen die Tuberkulose und ihre Serumbehandlung. *Zeitschrift für Tuberkulose.* 1911. Bd. XVII. Heft 1.

8. Cornet u. Meyer, Tuberkulose. *Handbuch der pathog. Mikroorganismen.* 1903. Bd. II. S. 103.

9. Dieudonné, *Schutzimpfung und Serumtherapie.* 2. Aufl. S. 16, 17.

10. Huber, Über Tierversuche mit dem neuen Tuberkulin Kochs. (T.-R.) *Berliner klin. Wochenschrift.* 1898. S. 138.

11. Kolle-Hetsch, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. *Tuberkulose.* 1906. S. 387.

12. Marie u. Tiffenau, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* 1908. T. LXIV p. 501.

13. Löwenstein, Über Tuberkulinpräparate zu diagnostischen und Heilzwecken. *Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung.* 1908. Bd. I. S. 826.

14. Kraus, Wesen und klinische Bedeutung der Serodiagnostik. *Zeitschrift f. ärztl. Fortbildung.* 1910. Nr. 10. S. 302.

15. Ruppel u. Rickmann, Über Tuberkuloseserum. *Zeitschrift f. Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.* 1910. Bd. VI. S. 344.



16. Ruppel, Über die Immunisierung von Tieren gegen Tuberkulose. *Münch. med. Wochenschrift.* 1910. Nr. 16. S. 2393.

17. Derselbe, *Bericht über die VIII. Versammlung der Tuberkulose-Ärzte in Dresden im Juni 1911.* S. 78.

18. Wolff-Eisner, Über die Beziehung zwischen der Theorie der Tuberkulinwirkung und der Tuberkulintherapie. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1910. Nr. 36.

19. Kraus, Löwenstein u. Volk, Zur Frage des Mechanismus der Tuberkulinreaktion. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1911. S. 389.

20. Bauer, Aus der Schlossmannschen Klinik für Kinderheilkunde in Düsseldorf. *Medizin. Klinik.* 1911. Nr. 14.

21. Siebert, Zur Biologie der Tuberkelbazillen. *Centralbl. f. Bakteriol. usw.* Abt. I. Origin. Bd. LI. S. 305.

22. Siegesmund, Über die Stärke verschiedener Tuberkuline, gemessen nach der Deutschen staatlichen Prüfungsmethode. *Inaug.-Diss.* Zürich 1910.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Jena.]
(Direktor: Geh. Hofrat Prof. Dr. A. Gärtner.)

Versuche mit einem Universalvakuumdesinfektionsapparat der Apparatebauanstalt und Metallwerke (A.-G.) Weimar.

Von

Oberarzt Dr. **Schroeter,**
kommandiert zum Institut.

Das unermüdliche Bestreben der Fachleute, empfindliche Objekte, wie Pelzsachen, Lederzeug, Bücher, Uniformstücke usw., vor den bei der Dampfdesinfektion unvermeidlichen Schädigungen zu bewahren und trotzdem ausreichend zu desinfizieren, führte zur Desinfektionsmethode bei künstlich herabgesetztem Luftdruck und dementsprechend niederen Temperaturen unter gleichzeitiger Anwendung von Formaldehyddämpfen zur Unterstützung der keimabtötenden Kraft. Es ist das Verdienst von Rubner, die chemischen und physikalischen Gesetze, welche dabei in Frage kommen, sowie die Eigenschaften der Desinfektionsmittel genau erkannt und präzisiert zu haben.

Die Grundsätze Rubners, nach denen gearbeitet werden muß, werden von Vassel in folgendem ausgedrückt:

1. Formaldehyd muß zusammen mit Wasserdampf verwendet werden.
2. Die Konzentration der Ausgangslösung hat wie bei der Zimmerdesinfektion 8 Prozent nicht zu überschreiten.
3. Daraus entwickelt sich bei der Verdampfung ein etwa 3 prozent. Wasserdampf-Formaldehydgemisch.
4. Dazu ist, wenn das Dampfgemisch nur etwa 60° C betragen darf, ein Vakuum von 600 mm notwendig.



5. Dieses Vakuum muß dauernd auch während des Einströmens des Dampfes auf derselben Höhe erhalten werden, da sonst die Temperatur sofort steigt.

6. Jede Spur von Luft aus Apparat und Gegenständen muß entfernt sein.

7. Dieses geschieht nicht durch die Evakuierung, sondern infolge der Verschiedenheit der spezifischen Gewichte des Dampfgemisches und desjenigen der Luft. Das leichtere Dampfgemisch läßt, von oben in den Apparat eintretend, die schwerere Luft aus den Poren herausfallen, um selbst einzutreten.

8. Das Formaldehyd läßt sich durch geeignete Fangvorrichtung wieder auffangen, um neu verwendet zu werden, sobald es indirekt verdampft wird.

Es stellte sich heraus, daß schon relativ niedrige Temperaturen imstande sind, empfindliche Ledersachen zu schädigen. Vassel gibt als zulässige Höchsttemperatur für Leder 64° C an, Gins teilt mit, daß Ziegenfelle, die der Vakuumdesinfektion auch nur bei 60° C unterzogen wurden, zur Ledererzeugung unbrauchbar geworden waren, da sie entweder kein Wasser mehr annahmen oder bei dem Enthaarungsprozeß entzweirissen. Gins sieht als Ursache der Schädigung nur die Temperatur, nicht das Formaldehyd an. Mayer und Waldmann gelangten zu dem Resultat, daß bei 60 bis 65° C und 600 mm Vakuum naturfarbenes Leder bei einmaliger, Bettfedern, Papier, Roßhaare bei wiederholter Desinfektion leiden, und sie nahmen 59° C als die Grenze an, bei der empfindliche Gegenstände außer Lederwaren bei wiederholter Desinfektion nicht mehr geschädigt werden, und daß die beste Wirkung ohne Schädigung des Leders bei 49° C und 710 mm Vakuum liege.

Unter Befolgung der oben angeführten Rubnerschen Grundregeln für die Vakuumdesinfektion war es meine Aufgabe, festzustellen, ob die Versuchsanlage der Apparatebauanstalt und Metallwerke Weimar imstande war, bei niederer Temperatur und hohem Vakuum gleich gute Desinfektionsresultate zu erreichen.

Den Versuchen selbst will ich kurz eine Beschreibung der Apparatur vorausgehen lassen. Es sei schon von vornherein erwähnt, daß die Anlage eine Desinfektion bei drei verschiedenen Temperaturen ermöglichen sollte, so daß man je nach Bedarf und je nach Empfindlichkeit des Desinfektionsgutes anwenden kann:

1. Die Desinfektion mit strömendem Wasserdampf bei etwa 100° C,
2. die Vakuumformaldehydtropfmethode bei 65° C und
3. die Vakuumformaldehyddesinfektion bei etwa 49° C und hohem Vakuum von über 700 mm.



Ich will zunächst auf die Beschreibung der zuletzt erwähnten Methode eingehen, da sich die anderen beiden durch einfache Einrichtungen am Apparat ohne weiteres von selbst ergeben.

Die ganze Anlage war in einem besonderen geschlossenen Nebengebäude der Fabrik aufgestellt; der Dampf wurde dem Zentraldampfkessel entnommen und durch Drosselung auf + 0·2 Atm. reduziert; es gelangte niemals höher gespannter Dampf zur Anwendung.

Der Apparat setzte sich zusammen aus:

1. dem eigentlichen Desinfektionskessel,
2. dem Formaldehydverdampfer,
3. dem Formaldehydkondensator,
4. der Luftpumpe.

Der Desinfektionskessel von etwa 3 cbm Inhalt hatte eine zylindrische Form, bestand aus 7 bis 8 mm starkem Kesselblech und wurde an beiden Enden durch zwei große Türen mit gegen Dampf widerstandsfähiger Polaritgummidichtung geschlossen, die außerdem noch durch eine Anzahl von Schraubzwingen fest verschroben werden konnten. Die vordere Tür hatte eine luftdicht verschließbare Lüftungsöffnung. Am Boden des Kessels lagen Rippenkörper, welche zum Vorwärmen des Apparates dienten. Ein auf Rollen fahrbarer Latteneinsatz mit mehreren Etagen diente dazu, das Desinfektionsgut aufzunehmen. Der Boden dieses Einsatzgestells war mit Asbest belegt, damit beim Vorwärmen des Apparates die Temperaturerhöhung recht gleichmäßig und langsam vonstatten gehen konnte. Das Bedecken der Heizkörper erwies sich als notwendig durch einige Vorversuche, bei denen sich herausstellte, daß, wenn die Heizkörper nicht abgedeckt waren, die Temperaturen in den verschiedenen Teilen des Apparates sich sehr ungleichmäßig verhielten; so fanden sich in der Mitte des Apparates z. B. 45 bis 57° C, während an anderen Stellen nur 30·5 bis 32° C erreicht wurden. Lag dagegen die Asbestbekleidung über dem Heizkörper, so zeigten die Maximalthermometer im Innern nur Differenzen von 1 bis 2° C. Am Desinfektionskessel befand sich ein Thermometer an der Seitenwand, welches naturgemäß niedriger und zwar um ca. 3° C anzeigte, als die wirkliche Temperatur im Innern des Kessels betrug. An der oberen Kesselwandung befand sich ein Rohr, durch das die Formaldehyddämpfe einströmten und ihm gegenüber am Boden des Kessels ein anderes, durch das die Luft abgesogen wurde. In diesem steckte ein Thermometer und seine Öffnung im Innern des Apparates war durch ein mehrfach seitlich durchlochtes, am Boden des ganzen Apparates liegendes Blechdach geschützt. Der ganze Kessel ruhte auf zwei starken, niedrigen Eisenträgern.



Als Formaldehydverdampfer diente ein horizontal auf dem Desinfektionskessel liegender feuerverzinkter Behälter aus Kesselblech von 5 bis 6 mm Stärke, der an seinem Boden durch Heizschlangen erwärmt wurde und etwa 197 Liter faßte; er stand durch ein ziemlich weites, gebogenes Rohr mit dem Desinfektionsraum in Verbindung und konnte durch ein Ventil nach Belieben verschlossen werden. Die Füllung geschah durch ein Glasgefäß von oben her; es wurden dazu verwandt 10 Liter der käuflichen Formalinlösung und 40 Liter Wasser, so daß man also eine 8prozentige Formaldehydlösung im Innern hatte, die die Heizschlangen bedeckte und die durch ein Wasserstandsrohr außen genau angezeigt wurde. Ein Thermometer, welches in die Flüssigkeit selbst tauchte, zeigte deren augenblickliche Temperatur an, ein anderes auf dem Formaldehydverdampfer gab an, wie hoch die Gase über der Flüssigkeit temperiert waren. Ein Vakuummeter daneben zeigte den negativen Druck im Formaldehydbehälter an; er war stets genau so hoch wie der im Innern des großen Desinfektionskessels. Es sei dazu bemerkt, daß die Anbringung des Formaldehydbehälters auf dem Desinfektionskessel als unpraktisch befunden wurde, da das Ablesen und die unbedingt notwendige Kontrolle der Thermometer hoch oben auf dem Apparat nicht von demselben Mann ausgeführt werden konnte, der den Apparat bediente, sondern eine weitere Hilfe erforderte. Dieser Übelstand soll dadurch beseitigt werden, daß der ganze Behälter von oben heruntergenommen und auf den Formaldehydfänger gesetzt wird.

Der Formaldehydkondensator befand sich als zylindrischer Behälter neben dem eigentlichen Desinfektionsapparat am Boden und war mit ihm direkt durch das Absaugerohr verbunden, welches im Kondensator zu mehreren Windungen aufgerollt und von Wasser umspült wurde; die kondensierte Formaldehydlösung sammelte sich in einem unter den Kühlschlangen befindlichen Gefäß, und konnte von hier aus durch ein besonderes Rohr zu jeder Zeit während der Desinfektion in den Formaldehydentwickler zurückbefördert werden, ohne daß die Pumpe abgestellt zu werden brauchte, und ohne daß das Vakuum nennenswert zurückging. Zum Herüberbefördern der Flüssigkeit aus dem Kondensator wurde das im Formaldehydentwickler vorhandene Vakuum und der äußere Luftdruck benutzt, wozu natürlich vorher durch ein Ventil das zu- und ableitende Rohr des Desinfektionskessels absolut luftdicht verschlossen wurde. Nach beendetem Überdrücken wurden die Ventile wieder geöffnet und die Desinfektion fortgesetzt.

Auf eine gut arbeitende Luftpumpe muß besonders geachtet werden. Ich hatte zunächst in dieser Beziehung mit Schwierigkeiten zu kämpfen, da die ersten beiden Pumpen kein höheres Vakuum als etwa 620 bis 650 mm Hg erreichten, was für eine Desinfektionstemperatur von 49° C zu

gering ist. Erst als eine Luftpumpe der Firma Klein, Schwarzlin & Becker-Frankenthal (Pfalz) in Anwendung kam, gelang es leicht, das Vakuum bis über 700 mm Hg zu steigern.

Die Formaldehydlösungen wurden in den verschiedenen Behältern wiederholt gemessen bezüglich ihres Prozentgehaltes an Formalin, wobei häufig kleine Differenzen sich herausstellten. Zur Messung dienten zwei Aräometer für Formaldehydlösungen stärkerer und schwächerer Konzentration der Firma Franz Hugershoff-Leipzig nebst einer dazu gelieferten Umrechnungstabelle für wässerige Formaldehydlösungen bei 18·5° C.

Schon das käufliche Formaldehyd, welches 40 Vol.-Proz. = 36 Gew.-Prozent haben sollte, schwankte zwischen 34½ und 38 Gew.-Prozent, war also teils zu gering, teils zu stark in seiner Konzentration.

Die Mischung von 10 Liter des käuflichen Formalins mit 40 Liter Wasser im Formalinbehälter, welche eigentlich eine 8 Vol.-prozent. = 7·2 Gew.-prozent. Lösung geben sollte, maß zwischen 11·7 und 13·9 Vol.-Prozent oder 10·5 und 12·5 Gew.-Prozent, war also im ganzen etwas zu stark.

Am Ende der Desinfektion maß die Lösung im Formaldehydbehälter rund 12·2 Vol.-Proz. = 11 Gew.-Proz., hatte sich also ebenso konzentriert gehalten, wie vor dem Beginn des Versuches. Im Formalinfänger wurden kaum 1·1 Vol.-Proz. = 1 Gew.-Proz. Lösungen gemessen, der Gehalt des wiedergewonnenen Kondensates an Formalin war also sehr gering. Dennoch bewies der starke Formalingeruch beim Öffnen des Apparates, daß in der Tat Formalindämpfe in den Desinfektionsraum getreten waren. Wurde das Kondensat in den Formalinbehälter zurückgedrückt und die Mischung dann gemessen, so enthielt sie immer noch 10 Vol.-Prozent = 9 Gew.-Proz. bis 12 Vol.-Proz. = 11 Gew.-Proz. Formalin.

Der Verlust der 8 prozentigen Formalinlösung oben im Formaldehydbehälter betrug nach jedem Versuch etwa 8 Liter; sie mußten bei erneuter Desinfektion durch Nachfüllen erst ergänzt werden.

Die Versuchsanordnung bei der Desinfektion mit Temperaturen um 49° C war folgende: Zuerst wurde der Apparat auf 35° C vorgewärmt, was mittels der am Boden des Desinfektionsraumes befindlichen Rippenkörper geschah, die durch Dampf von + 0·2 Atm. erhitzt wurden. Die Dauer, bis der seitliche Apparatthermometer 35° C zeigte, richtete sich naturgemäß nach der Außentemperatur und betrug zwischen 19 und 55 Minuten, wenn die Temperatur des Apparates vorher 27 bis 13° C war, im Durchschnitt also dauerte die Vorwärmung etwa ½ Stunde. Die Dampfmenge, welche dazu erforderlich war, wurde nach der Menge des Kondenswassers gemessen und machte etwa 8 Liter Kondenswasser gleich 8 kg Dampf aus.



Vor Beginn des Vorwärmens war der Formalinbehälter mit 10 Liter der käuflichen Formaldehydlösung und 40 Liter Wasser gefüllt. Ebenso wurde vor dem Anwärmen der Apparat mit Desinfektionsgut beschickt, Maximalthermometer (jedes Mal 9 bis 12) an den verschiedenen Stellen im Innern befestigt und die Papiersäckchen mit den Testbakterien gelegt. Als Desinfektionsgut dienten Wäsche, Filzschnitzel, Baumwolle, Kleidungsstücke, farbige Tuche, Mützen, Strohhüte, Bücher, Stiefel, Handschuhe, Gummischuhe, ein gestickter Waffenrock und die verschiedensten Lederproben wie z. B. braunes Kalbleder, Brandsohlenleder, Naturschafleder, trockenes Rindleder und die verschiedensten Glanz- und farbigen Ledersorten. Ein entsprechendes Stück jeder Probe wurde als Kontrolle nicht in den Apparat getan. Aus der Reihe der Versuchsprotokolle will ich eins herausgreifen, das eine solche Desinfektion veranschaulichen soll; ich erwähne dabei, daß außer einer Anzahl von Vorversuchen etwa 12 Hauptversuche bei 49° C gemacht wurden. (Vgl. Tabelle I.)

Wie aus Tabelle I ersichtlich, nahm das Vorwärmen bis zu 35° C $^1/_2$ Stunde in Anspruch; die Luftpumpe brauchte, um ein Vakuum von 700 mm Hg zu erreichen, 25 Minuten, wobei immer darauf geachtet wurde, ob die Quecksilbersäule an dem Hg-Vakuummeter, welches als sichere Kontrolle neben den beiden Gefäßvakuummetern aufgestellt war, noch geneigt war, höher zu steigen, und erst wenn sie für mehrere Minuten konstant auf derselben Höhe stehen blieb, wurde angenommen, daß an dem betreffenden Versuchstage ein höheres Vakuum nicht zu erzielen war.

Ob bei hohem Barometerstand auch ein höheres Vakuum zu erreichen ist, als an Tagen mit niedrigerem Barometerstand, war nicht einwandfrei ersichtlich; so wurde z. B. an 3 Tagen mit 744 bis 745 mm Barometerstand ein Vakuum von 705, 712 und 720 mm Hg erreicht, andererseits auch bei einem Barometerstand von 731 bis 736 mm ein Vakuum von 705 und bei 730 bis 734 mm ein solches von 712. Am Versuchstage der Tabelle, dem 13. VIII. 1912, betrug der Barometerstand 731 bis 738 mm und das Vakuum nur 700. Die Höhenlage von Weimar beträgt dabei 220 m über NN.

Erst nachdem das höchste Vakuum erreicht war, wurde die Formalinflüssigkeit durch Anstellen ihrer Heizschlange langsam erwärmt unter stetem Weiterarbeiten der Luftpumpe. Sobald sich Formalindämpfe entwickelten, mußte das Vakuum naturgemäß etwas herabsinken, jedoch sank es nie unter 650 mm, sondern hielt sich meist zwischen 660 und 670 mm. Das gleichzeitige Vorwärmen, Evakuieren und Anwärmen der Formalinlösung erwies sich als nicht zweckentsprechend, da dann das Vakuum nie so hoch stieg und mehr Zeit beanspruchte, als wenn diese drei Verrichtungen hintereinander ausgeführt wurden. Erst wenn beide Thermometer



am Formaldehydbehälter auf etwa 48 bis 49° C gestiegen waren und der seitliche Apparatthermometer etwa 45 bis 46° C zeigte und vor allem das im Abzugsrohr befindliche Thermometer ebenfalls 49° C zeigte, konnte angenommen werden, daß der ganze Innenraum des Desinfektionskessels von etwa ebenso warmen Formaldehyddämpfen erfüllt war und von jetzt ab wurde die wirksame Desinfektionszeit gerechnet. Vom Beginn des Anwärmens der Formaldehydlösung an waren dazu 23 Minuten erforderlich. Die Desinfektionszeit wurde auf $^1/_2$ bis 1 Stunde festgesetzt und erwies sich als genügend lange. Das Vakuum wurde dann langsam zerstört, um ein plötzliches Ansteigen der Thermometer im Innern des Apparates infolge der Kondensation zu vermeiden. Die Innentemperatur schwankte meist um 1 bis 4° C, manchmal allerdings auch um mehr (bis 7° C), überschritt aber nie die Temperatur von 55° C. Es hat dabei fast den Anschein, als ob in der Mitte des Apparates die höchsten Temperaturen deshalb erreicht wurden, weil hier zuerst beim Zerstören des Vakuums Außenluft hingelangen mußte.

Als Testbakterien benutzte ich bei den meisten Versuchen Milzbrandsporen von $^1/_2$ Minute Resistenz gegen strömenden Wasserdampf im Ohlmüllerschen Apparat, die in Papierpulversäckchen teils frei neben die Thermometer, teils mit diesen in das Desinfektionsgut gesteckt wurden. Außerdem dienten als Testbakterien Erdsporen von 5 Minuten, Subtilissporen von 30 Minuten und Megatheriumsporen von 120 Minuten Widerstandsfähigkeit, die ich der Güte des Hrn. Stabsarztes Dr. G. Mayer-München verdanke, die von ihm selbst geprüft waren und von mir so verwandt wurden, wie ich sie zugesandt erhielt. Es kam vor, daß ab und zu eine dieser Testproben nach dem Desinfektionsversuch in Bouillon getan und 8 Tage lang im Brütapparat beobachtet, wieder auswuchs. So wuchsen z. B. bei einer Desinfektionszeit von 1 Stunde 20 Minuten einmal eine Subtilis- und eine Erdspore aus, bei 1 stündiger Dauer einmal eine Milzbrandspore, die unter Filzschnitzeln lag, ein anderes Mal eine solche in einem Buch und in einer Stiefelspitze. Eine prozentuale Berechnung, wie oft Sporenproben auskeimten, läßt sich nicht geben, da die Desinfektionsdauer fast immer eine verschiedene war. Es gibt aber keine Infektionserreger von auch nur annähernder Resistenz wie diese Sporen, so daß man mit den Versuchen in dieser Hinsicht wohl zufrieden sein kann. Dabei würde es allerdings nicht ratsam sein, die wirksame Desinfektionszeit unter 1 Stunde herabzusetzen. Daß das Desinfektionsgut trotzdem nur locker in den Apparat gepackt werden darf, ist ebenfalls eine weitere Maßregel der Sicherheit. Die empfindlichen farbigen Tuche, Uniformstücke usw., die Lederproben, die eingangs erwähnt wurden, wurden auch bei mehrmaliger Desinfektion in keiner Weise geschädigt, sie veränderten

Tabelle I.

Datum und Zeit	Vorgang	Thermometer (Grad C) am Formaldehydbehälter a) oben	b) in Flüssigkeit	am Apparat a) seitlich	b) im Abzugsrohr	Vakuummeter am Formaldehydbehälter	am Apparat	Hg-Vakuummeter	Maximal-Thermometer im Innern	Lage der Maximal-Thermometer	Grad Celsius	Test-bakterien	Widerstandsfähigkeit gegen Wasserdampf 100° C	Erfolg 8 Tage beobachtet
13. VIII. 12.														
2^{23} p. m.		22·0	22·0	21·0	19·0	0	0	0	1.	freihängend im Desinfekt.-Raum oben hint.	49	Megather.-Sporen	120 Min.	tot
2^{25}	Beginn des Vorwärmens mit 0·2 Atm.								2.	desgl. oben Mitte	50·5	Subtilis-sporen	30 „	„
2^{55}	Vorwärmen beendet, Anstellen d. Luftpumpe	22·0	22·0	35·0	20·0	0	0	0	3.	desgl. oben vorn	49	Erdsporen	5 „	„
3^{20}		21·5	22·0	31·0	26·0	700	700	700	4.	desgl. unten hint.	48			
3^{20}	Anstellen der Heizschlange im Fomalinbehälter								5.	desgl. unten Mitte	55			
3^{43}	wirksame Desinfektionszeit 1 Stunde	49·0	49·0	46·0	48·0	646	646	646	6.	desgl. unten vorn	48			
4^{00}		48·0	49·0	45·5	48·0	650	650	650						
4^{15}		47·0	48·0	45·0	48·5	651	651	651	7.	2. Etage hinten in Baumwolle	50	Milzbrand-sporen	1/2 „	„
4^{30}		48·0	49·0	45·5	48·0	650	650	650	8.	2. Etage vorn in Baumwolle	49			
4^{43}		48·0	49·0	46·0	48·0	650	650	650						
4^{43}	Abstellen der Pumpe, langsames Zerstören des Vakuums								9.	in Rocktasche unten	52	Milzbrand-sporen	1/2 „	„
5^{08}	Vakuum zerstört													

Tag und Stunde 12. VIII. 12.	Vorgang	Thermometer hinter Tropf-apparat	Thermometer am Apparat seitlich	Vakuummeter Hg	Vakuummeter rundes	Lage der Maximal-Thermometer im Innern	Nummer	Grad Celsius	Test-bakterien	Wider-stands-fähig-keit	Erfolg nach 8 Tagen
2^{37}		16°	16°	0	0	oben hinten	1.	63·5	Megather.-Sporen	120 Min.	tot
2^{38}	Beginn des Vorwärmens (0·2 Atm.)					„ Mitte	2.	64·5			
3^{22}			35·0			„ vorn	3.	64·0			
3^{27}	Anstellen der Luftpumpe					unten hinten	4.	64·0	Subtilis-sporen	30 „	„
3^{45}				712	712	„ Mitte	5.	64·5			
3^{45}	Abstellen der Luftpumpe, Tropfapparat in Tätigkeit setzen, dazu Dampf von 0·1 Atm.					„ vorn	6.	63·5	Erdsporen	5 „	„
						obere Etage hinten in Baumwolle	7.	65·0	Milzbrand	1/2 „	„
						obere Etage vorn in Baumwolle	8.	65·0			
4^{00}	wirksame Desinfektionszeit 1 Stunde	72	48·5	625	625	2. Etage hinten in Baumwolle	9.	64·5			
4^{15}		72	63·0	520	520	2. Etage vorn in Baumwolle	10.	64·5	Milzbrand	1/2 „	„
4^{30}		72	64·0	500	500	3. Etage hinten in Baumwolle	11.	65·5	Milzbrand	1/2 „	„
4^{45}		72	64·0	490	490	3. Etage vorn in Baumwolle	12.	64·0			
4^{48}	Abstellen des Dampfes, völlig. Zerstören d. Vakuums										
4^{56}	Vakuum zerstört										

weder ihre Farbe noch ihre Festigkeit. Bücher in Leder- und Leinenbänden waren ebenfalls unverändert; man müßte sie, wie das bereits vorgeschlagen ist, in aufgeblättertem Zustande hinstellen.

Um den Formalinflüssigkeitsbehälter dauernd auf etwa 48° C zu halten, waren durchschnittlich 30 kg Dampf erforderlich. Eine ganze Desinfektion von Anfang bis Ende gerechnet benötigte rund 2½ bis 3 Stunden, in der Tabelle I 2 Stunden 38 Minuten. Will man den Formaldehydgeruch vor Öffnen des Apparates beseitigen, so öffnet man die Lüftungsventile in der vorderen Tür und oben am Apparat, oder stellt nochmals für wenig Minuten die Luftpumpe an, nachdem man den Zugang zum Formaldehydbehälter geschlossen hat.

Zur Desinfektion nach der Formalintropfmethode bei 65° C und unter Vakuum — ähnlich der Anweisung nach Pfeiffer und Hahn — braucht nur wenig hinzugefügt zu werden. Der bei 49° C gebrauchte Formaldehydbehälter wird geschlossen. Der Dampf strömt durch ein besonderes Rohr an einem Tropfapparat vorbei, der 1 Liter 40 prozentige Formalinlösung faßt und so eingestellt werden kann, daß unter Luftleere das 1 Liter in 1 Stunde gerade verbraucht wird. Hinter dem Tropfapparat steckt in demselben Rohr ein Thermometer zur Messung der einströmenden Formalindämpfe; der zuströmende Dampf darf nicht + 0·1 Atm. übersteigen und wird vorher dementsprechend gedrosselt und am Manometer gemessen. Er strömt nicht direkt in den Apparat, sondern geht durch acht schlitzförmige Öffnungen in denselben, die zu beiden Seiten der Wandung des Apparates oben und unten liegen und zu denen er durch besondere Rohre hingeleitet wird, die sich an das äußere Hauptrohr anschließen. Der Apparat wird nur einmal luftleer gepumpt, dann die Pumpe abgestellt und Dampf eingelassen, wobei das Vakuum natürlich langsam sinken muß. Es ist nur darauf zu achten, daß das Thermometer in dem Rohr hinter dem Tropfapparat 72° C nicht übersteigt, das am Apparat seitlich angebrachte nicht 64° C. Der Gang einer solchen Desinfektion ist aus Tabelle II ersichtlich.

Es ist zu dieser Methode also nur 1 Liter der 40 prozent. Formaldehydlösung erforderlich. Das Kondenswasser sammelt sich am Boden des Apparates und muß vor Öffnen der Türen abgelassen werden; es betrug im Versuchsprotokoll der Tabelle II 16 Liter und hatte bei 18·5° C mit dem Formalinaräometer gemessen ein spez. Gewicht von 1005·5, d. h. es war eine etwa 2 bis 3 prozentige Formalinlösung.

Die Dauer dieser Desinfektionstropfmethode beträgt etwa 2½ Stunden und ist wegen des geringen Verbrauchs an Formaldehyd sehr billig.

Will man in dem Universalapparat mit 100° C und strömendem Wasserdampf desinfizieren, so läßt man den Dampf von + 0·1 Atm.



durch dasselbe Rohr in den Apparat strömen, wie bei der Tropfmethode, nur tritt der Dampf gleich oben an der Einmündungsstelle des Rohres frei in den Desinfektionsapparat. Im abführenden Dampfrohr befindet sich ein Thermometer, welches erst 100° zeigen muß, damit man sicher geht, daß alle Luft aus dem Desinfektionsraum gewichen ist, von welcher Zeit an die eigentliche Desinfektionszeit zu rechnen ist, sie beträgt auch hier etwa 1 Stunde. Es empfiehlt sich auch hier etwa auf 35° C vorzuwärmen und nachher etwa $^1/_4$ Stunde nachzutrocknen. Die Thermometer im Innern zeigten 100 bis 102° C. Die eingelegten Testbakterien desselben Sporenmaterials waren ebenfalls abgetötet. Die Dauer der ganzen Desinfektion im strömenden Wasserdampf betrug etwa $2^1/_2$ Stunden, abhängig von der Länge des Vorwärmens, d. h. also mit anderen Worten von der Außentemperatur, was auch bei den anderen beiden Desinfektionsmethoden, wie schon erwähnt, bezüglich ihrer ganzen Dauer den Ausschlag gibt.

Zusammenfassung.

Der mir zur Verfügung gestellte Vakuum-Universaldesinfektionsapparat der Apparatebauanstalt und Metallwerke-Weimar arbeitet bei der Desinfektion mit strömendem Dampf bei 100 bis 102° C, der Formalintropfmethode unter Vakuum und 65° C und der Desinfektion unter dauerndem, hohem Vakuum um 49° C, sowohl was die Schonung des Desinfektionsgutes als auch die Abtötung der Krankheitskeime anbelangt, gut; er erscheint für die Praxis gut brauchbar.



Literatur-Verzeichnis.

1. C. Bartsch, *Mitteilungen aus dem Königl. Materialprüfungsamt zu Groß-Lichterfelde-West.* Jahrg. 27. 1909. S. 138.
2. Bischoff, *Gesundheits-Ingenieur.* 1908. Nr. 12.
3. Christian, *Hygien. Rundschau.* 1909. Nr. 5. S. 241.
4. Derselbe, *Ebenda.* 1907. Nr. 14. S. 835.
5. Derselbe, *Ebenda.* 1907. Nr. 14. S. 841.
6. v. Esmarch, *Ebenda.* 1902. Nr. 19. S. 961.
7. Gärtner, *Diese Zeitschrift.* 1908. S. 33.
8. Gins, *Desinfektion.* 1910. S. 405.
9. Glaser, *Das österreichische Sanitätswesen.* Beilage zu Nr. 28. 11. Juli 1907.
10. Hahn, *Gesundheits-Ingenieur.* 1907. S. 1.
11. Hanne, *Ebenda.* 1910. S. 925.
12. Heinze, *Desinfektion.* 1910. S. 449.
13. W. Hoffmann, *Med. Klinik.* 1909. S. 628.
14. Keisaku Kokubo, *Centralblatt f. Bakteriologie.* I. Orig. Bd. XXXII. S. 234.
15. Kister u. Trautmann, *Gesundheits-Ingenieur.* 1906. Nr. 6.
16. Dieselben, *Diese Zeitschrift.* Bd. XLVI. S. 379.
17. Konrich, *Ebenda.* Bd. LXXI. S. 296.
18. O. Mayer, *Desinfektion.* 1912. Nr. 3. S. 71.
19. G. Mayer u. A. Waldmann, *Gesundheits-Ingenieur.* 1911. Nr. 19. S. 345.
20. Proskauer, *Ebenda.* 1909. Nr. 38. S. 643.
21. Rubner, *Archiv f. Hygiene.* 1906. Bd. LVI. S. 209.
22. Derselbe, *Ebenda.* 1906. Bd. LVI. S. 241.
23. Sobernheim u. Seligmann, *Desinfektion.* 1910. Bd. III. Hft. 11.
24. Trautmann, *Gesundheits-Ingenieur.* 1909. Nr. 44.
25. Vassel, *Hygien. Rundschau.* 1910. S. 573.
26. Derselbe, *Gesundheits-Ingenieur.* 1911. Nr. 8. S. 137.
27. Derselbe, *Desinfektion.* 1910. S. 499.
28. Xylander, *Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt.* Bd. XXIX. S. 289.

[Aus dem hygienischen Institut der Universität Budapest.]
(Direktor: Hofrat Prof. L. v. Liebermann.)

Über Tiefenwirkung des Formaldehyds.

Von

Dr. **Ludwig Dienes,**
Assistenten des Instituts.

Trotz der überaus reichen Literatur über Formaldehyddesinfektion sind uns bezüglich ihrer Wirksamkeit gewisse Zweifel geblieben; denn wenn das, was so ziemlich allgemein über den Mangel an Tiefenwirkung gelehrt wird, richtig ist, so wäre diese Desinfektion als im eigentlichen Sinne des Wortes oberflächlich, nicht sehr vertrauenerweckend.

Schon aus physikalischen und chemischen Gründen mußten wir uns fragen, ob dieser Mangel an Tiefenwirkung wirklich erwiesen ist. Ist es wirklich wahr, daß Kondensation und Adsorption schon in oberflächlichen, feinen Ritzen und Poren so rasch eintreten, daß diese Prozesse zur völligen Unwirksamkeit des Aldehyds führen? Solches zu erklären, begegnet Schwierigkeiten, gleichviel, ob man sich eine Adsorption des Aldehyds oder seiner wässerigen Lösung vorstellt, deren Dämpfe durch Diffusion doch offenbar auch in die tiefen Schichten gelangen müssen, oder ob man an eine Polymerisation denkt, die abgesehen davon, daß sie nicht gar so rasch eintritt, die Sache auch nicht genügend erklären würde, da auch das Polymerisationsprodukt, das Trioxymethylen besonders bei Gegenwart von Wasser einen nachweisbaren Dampfdruck besitzt.

Es bliebe also nichts anderes übrig, als anzunehmen, daß das Vordringen der Formaldehyddämpfe von der Oberfläche in die tiefen Schichten der zu desinfizierenden Objekte so langsam geschieht, daß die Menge des Aldehyds dort für eine Desinfektion praktisch nicht mehr in Betracht kommt.



Solche Fragen können nur durch übersichtliche Laboratoriumsversuche gelöst werden. Diese müßten den praktischen Versuchen im großen die Richtung weisen, nur sie können eine richtige Erklärung eines Mißlingens solcher praktischer Desinfektionsversuche und eine Verbesserung derselben anbahnen.

Von diesen Überlegungen geleitet haben wir auf Veranlassung von Hrn. Prof. v. Liebermann Versuche begonnen, über die wir nun berichten wollen.

1. Wir haben untersucht, wie der Formaldehyd in gebrannte poröse Tonplatten eindringt und welche desinfizierende Wirkung er dort ausübt.

Damit hofften wir Daten zu bekommen, welche Wirkung wir von ihm erwarten dürfen, wenn es sich um Desinfektion von Wänden handelt, wenn kein auf den Aldehyd etwa spezifisch wirksamer Körper vorhanden ist.

2. Wir haben ferner das Eindringen des Formaldehyds in stark adsorbierende Körper, wie Baumwolle, Schafwolle, untersucht. Mit diesen Versuchen wollten wir uns außer von der desinfizierenden Wirkung auch noch davon überzeugen, ob die Ansicht von Rubner und Peerenboom richtig ist[1], daß die Tiefenwirkung des Formaldehyds dadurch verhindert wird, daß er schon in den oberflächlichsten Schichten solcher Stoffe adsorbiert wird.

Im Zusammenhange damit haben wir auch noch die Frage aufgeworfen, ob es tatsächlich richtig ist, daß der adsorbierte Formaldehyd sich so verhält, als wenn er in Form von Trioxymethylen vorhanden wäre und ob dem Trioxymethylen, dem auch bei gewöhnlicher Temperatur ein nachweisbarer Dampfdruck zukommt, tatsächlich keine desinfizierende Wirkung zuzuschreiben wäre.

Versuche mit Tonplatten.

Es wurden Versuche angestellt:

1. um festzustellen, wie viel Formaldehyd in einer bestimmten Zeit und aus einem Luftvolum mit einem bestimmten Gehalt an Formaldehyd durch Tonplatten von bestimmter Dicke durchgeht, wenn der Druck auf beiden Seiten dieser Tonplatten gleich ist.

2. Wie viel Formaldehyd die einzelnen Schichten dieser Tonplatten nach einer bestimmten Zeit enthalten.

[1] *Hygien. Rundschau.* Bd. IX. S. 265.



3. Wie dick die Tonplattenschichte sein muß, damit nach 7 stündiger Einwirkung Staphylococcus pyog. aureus abgetötet werde, mit dessen Kulturen Papierstückchen getränkt und zwischen die Tonplattenschichten gelegt wurden.

4. In welcher Weise werden diese Verhältnisse geändert, wenn das Eindringen der Formaldehyddämpfe durch Papier erschwert wird, das mit Kleister auf die Tonplatten aufgeklebt wird.

Durchgang des Formaldehyds durch Tonplatten.

Die verwendeten porösen Tonplatten waren runde Scheiben, hatten einen Durchmesser von 7 cm und eine Dicke von 5 bis 40 mm. Sie waren mit Schellack an den flachen Rand eines Glaszylinders befestigt. Wir haben uns durch besondere Versuche davon überzeugt, daß der Schellack gut schließt und die untersuchten Gase in nachweisbarer Menge nicht durchläßt.

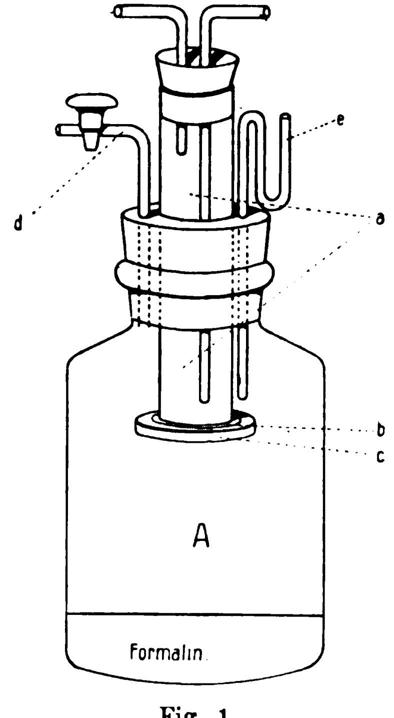


Fig. 1.

Der Glaszylinder wurde mit Hilfe eines durchbohrten Stöpsels in ein Glasgefäß mit breiter Öffnung und etwa 3 Liter Inhalt bis zu einer bestimmten Höhe eingetaucht. Dieses Gefäß bildet den mit dem desinfizierenden Gase erfüllten Raum. Der Stöpsel war außerdem mit einem verschließbaren Glasrohr zum Ausgleich des Druckes und mit einem, mit Öl beschickten Manometer versehen, zur Kontrolle des Druckes. Die nebenstehende Fig. 1 versinnlicht die ganze Anordnung.

A ist das den Formaldehyd enthaltende Glasgefäß, *a* ist der an seinem unteren Ende die poröse Tonplatte tragende Glaszylinder, *b* der Rand des Glaszylinders, *c* die Tonplatte, *d* ist das mit einem Glashahn versehene Rohr zum Ausgleich des Druckes und *e* das Manometer.

Wir haben uns übrigens im Verlaufe der Versuche davon überzeugt, daß der Druck tagsüber im Inneren des Gefäßes sich kaum ändert. Man kann übrigens, sollte eine solche Änderung doch eintreten, den Druckausgleich am leichtesten durch Öffnen des Glashahnes bei *d* herstellen, oder man kann den Glashahn sogar offen lassen, da dies den Formaldehydgehalt des Gasraumes im Gefäß *A* nicht wesentlich verändert.



In das Gefäß A brachten wir etwa 40prozentiges Formalin, in der Annahme, daß dies den darüber stehenden Gasraum gleich konzentriert erhält.

Die folgenden direkten Versuche zeigen, daß diese Annahme richtig war und andererseits zeigen sie auch, daß die Formaldehydkonzentration nicht viel größer war, als die in der Praxis gebräuchliche.

Die Luft stand über der Formalinlösung	Formaldehydgehalt 1 Liter
5 Minuten	1·90 mgr
5 „	2·25 „
14 Stunden	2·25 „

Die folgenden Versuche hatten den Zweck, festzustellen, ob der Formaldehyd durch Tonplatten von bestimmter Dicke in meßbaren Mengen durchgeht, in einer bestimmten Zeit, die der Desinfektionspraxis entsprechen kann, oder ob die Adsorption in den oberflächlichen Schichten tatsächlich so stark ist, daß eine Schichte von einigen Millimeter Dicke ein weiteres Eindringen des Formaldehyd verhindert.

Die Versuche wurden so angestellt, daß die Luft aus dem Glaszylinder a durch ein Peligotsches Rohr durchgesaugt wurde, in welchem destilliertes Wasser war. In diesem Wasser wurde der Aldehyd quantitativ bestimmt. Die Resultate waren folgende:

Durch eine Tonplatte von 5 mm Dicke gingen in den ersten 2 Stunden nur Spuren in die Luft von a über, in der 3. Stunde schon starke Spuren, in der 5. und 6. Stunde 0·1 mg, von der 7. bis 9. Stunde 1·5 mg, in den folgenden 14 Stunden (über Nacht) 3 mg.

Durch 10 mm dicke Tonplatten in den ersten 2 Stunden 0, in den folgenden 5 Stunden 0·1 mg, in weiteren 2 Stunden 0·3 mg und in den folgenden 14 Stunden 2 mg.

Durch 20 mm dicke Tonplatten in den ersten 2 Stunden 0, in den folgenden 4 Stunden 0·1 mg, über Nacht 1 mg.

Durch 40 mm dicke Tonplatten in den ersten 7 Stunden 0·05 mg, weiter (über Nacht) 0·4 mg.

Solche Versuche haben wir mehrere ausgeführt. Die Resultate waren von derselben Größenordnung

In vielen Fällen haben wir die Versuche mit denselben Tonplatten in der Weise fortgesetzt, daß wir sie auch noch weitere 12 Stunden der Einwirkung der Formalindämpfe ausgesetzt haben, worauf wir dann gewöhnlich auch mehr Formaldehyd in dem Zylinder a gefunden haben. Sogar über der Tonplatte von 40 mm Dicke 2 mg Formaldehyd.

Aus all dem folgt, daß in den Tonplatten keine so starke Adsorption stattgefunden hat, von der angenommen werden könnte, daß sie die des-



infizierende Wirkung in tieferen Schichten — nach diesen Versuchen bis zu 4 cm Tiefe — imstande gewesen wäre zu verhindern.

Die quantitative Bestimmung des Formaldehyds geschah in diesen Fällen auf kolorimetrischem Wege mit Benützung jener empfindlichen Farbenreaktion, die der Formaldehyd mit Peptonlösungen und etwas Eisenchlorid enthaltender konzentrierter Schwefelsäure gibt.

Diese Methode ist zur annähernden Bestimmung des Formaldehyds genügend brauchbar. Eine genauere Methode war in diesem Falle darum nicht nötig, weil es sich einerseits nur um die Feststellung dessen handelte, daß der Formaldehyd durch die Tonplatten überhaupt in meßbarer Weise durchgeht, andererseits aber darum, weil andere Fehler vorhanden waren, z. B. das unvollständige Zurückhalten des Formaldehyds durch destilliertes Wasser im Peligotschen Rohr, Fehler, die eine genaue Bestimmung schon von vorn herein ausgeschlossen haben.

Die Verteilung des Formaldehyd in den Tonplatten.

Zur Beurteilung dessen, in welcher Weise der Formaldehyd die Tonplatten durchdringt, haben wir es für nötig gehalten auch das zu untersuchen, wie viel Formaldehyd in den einzelnen Schichten der Platten vorhanden ist. Zu diesem Zwecke haben wir mehrere bei 100° getrocknete Platten übereinander gelegt und sie an ihren Rändern mit Schellack sorgfältig miteinander verbunden. Wir haben 3 Stück 5 mm- und darüber 2 Stück 10 mm dicke Tonplatten geschichtet. Nachdem diese übereinandergeschichteten Tonplatten 7 Stunden lang der Einwirkung des formaldehydhaltigen Gasgemisches im Gefäß *A* ausgesetzt waren, wurden die Platten auseinandergenommen, sorgfältig vom Schellack gereinigt und zunächst 12 Stunden, dann weitere 24 Stunden lang in destilliertes Wasser gelegt und in diesem Wasser der Formaldehyd kolorimetrisch bestimmt.

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung desselben in den einzelnen Platten:

I.	Platte	5 mg	(Volum	etwa	10 ccm)	25·0 mg Formaldehyd
II.	„	5 „	„	„	10 „	3·5 „ „
III.	„	5 „	„	„	10 „	0·4 „ „
IV.	„	10 „	„	„	20 „	0·1 „ „
V.	„	10 „	„	„	20 „	4·5 „ „

Es muß bemerkt werden, daß die Platte V vom Schellack, mit dem sie an den Rand des Glaszylinders angeklebt war, nicht gereinigt wurde, und wir haben uns überzeugt, daß der geschmolzene Schellack an Wasser

einen Stoff abgibt, der eine der Aldehydreaktion ähnliche Färbung mit Pepton und konzentrierter Schwefelsäure gibt.

Die Tabelle zeigt von I bis IV, daß die Menge des Formaldehyds mit der Entfernung proportional rasch abnimmt.

Wir erwähnen noch, daß wir einige Versuche auch mit nassen Tonplatten gemacht haben, und daß diese den Formaldehyd auch durchgelassen haben.

Welche desinfizierende Wirkung können wir den in die Tonplatten eindringenden Formaldehydmengen zuschreiben?

Wir trachteten diese Frage durch direkte Versuche zu entscheiden, indem wir festgestellt haben, wann die Bakterien einer auf Fließpapier eingetrockneten Kultur von Staphylococcus pyog. aureus abgetötet werden. Die Fließpapierstreifen, die mit einer mit physiologischer Kochsalzlösung bereiteten Emulsion der Bakterien aus einer frischen Agarkultur getränkt und im Vakuum getrocknet waren, wurden zwischen je 2 Tonplatten gelegt und in der nun schon bekannten Weise 7 Stunden lang den Formaldehyddämpfen ausgesetzt. Die zweite obere Tonplatte haben wir so dick gewählt, daß in 7 Stunden eine bemerkbare Menge von Formaldehyd durch das System nicht durchgehen soll.

Die Tonplatten hatten wir sterilisiert und ihre Ränder mit Schellack bestrichen, so daß der Formaldehyd auf keinem anderen Wege zu den Papierstreifen gelangen soll, als durch die Tonplattenfläche, die der formaldehydhaltigen Luft direkt ausgesetzt war.

Nach Beendigung des Versuches kam der Papierstreifen in eine sterile Petrische Schale, in die wir einen Tropfen fünfmal normal Ammoniak zur Neutralisation des Aldehyds gegeben hatten.

Nach 5 bis 12 Stunden wurde der Papierstreifen in einer Eprouvette mit 10 ^{ccm} steriler Kochsalzlösung (nachdem das Papier mit einem rauhen Glasstabe möglichst vollständig zerrieben war), aufgeschüttelt. Nach Absetzen der Papierfasern wurde 1 ^{ccm} der Lösung mit Agar von 40° C. gemischt, hierauf in einer Petrischale ausgebreitet in den Thermostat gebracht und die Kolonien nach 7 bis 8 Tagen abgezählt.

Die Kontrollversuche wurden in allen Einzelheiten genau so vorgenommen. Der Unterschied war nur der, daß auf die mit Bakterien getränkten Papierstreifen kein Formaldehyd eingewirkt hat.



Die Resultate waren folgende:

Versuch	Staphylococcus über einer Tonplatte von		Anzahl der Kolonien
I	5 mm	7 stündige Formalinwirkung	0
II	5 „	7 „ „	0
III	5 „	ohne Formalin	∞ (Kontrolle)
IV	10 „	mit „	0
V	10 „	„ „	0
VI	10 „	ohne „	∞ „
VII	20 „	mit „	400
VIII	20 „	„ „	400
IX	20 „	ohne „	∞ „
X	20 „	14 stünd. Formalinwirkung	0
XI	20 „	14 „ „	0
XII	20 „	ohne Formalin	∞ „

Man sieht hieraus, daß aus dem formaldehydhaltigen Gasraum durch eine 10 mm dicke Tonplatte so viel Aldehyd durchdringt, daß die Staphylococcuskulturen vollständig abgetötet werden.

Auch durch 20 mm dicke Tonplatten geht in 7 Stunden so viel Formaldehyd durch, daß ein Teil der Bakterien abgetötet wird. Bei 14 stündiger Einwirkung ist die abtötende Wirkung auch hier vollständig.

Wirkung der Bedeckung der Tonplatten mit durch Stärkekleister befestigtem Papier.

Von den zahlreichen Möglichkeiten der Wandbekleidungen haben wir einstweilen nur diese zum Gegenstand unserer Versuche gemacht. Wir verzichten auf die nähere Beschreibung der Versuche, die sich von den früheren nur durch die Bedeckung der dem formaldehydhaltigen Luftraum zugekehrten Seiten der Tonplatten mit sterilisierten Scheiben von Papier und mit Stärkekleister unterscheiden. Wir wollen nur kurz die Resultate angeben.

In 2 Versuchen mit 5 mm dicken Tonplatten und 7 stündiger Dauer der Formalineinwirkung war auch hier vollständige Abtötung der Bakterien erreicht.

Bei 10 mm dicken Tonplatten war die verzögernde Wirkung der Bedeckung schon auffällig, die Abtötung nicht vollständig. Auch hier waren natürlich genau in derselben Weise Kontrollversuche angestellt, wie bei den früheren Versuchen.

Zusammenfassung.

Durch 5 bis 40 mm dicke poröse Tonplatten dringt Formaldehyd auch ohne Druckdifferenz auf beiden Seiten der Platten verhältnismäßig

rasch durch. In den Tonplatten selbst sinkt die Menge des Formaldehyds ungefähr proportional der Entfernung von jener Oberfläche, wo das Eindringen des Formaldehyds stattfindet; wahrscheinlich sinkt auch die desinfizierende Wirkung in demselben Maße.

Durch eine 10 mm dicke Tonplatte geht aus einem Luftraum, der im Kubikmeter 3 grm Formaldehyd enthält und mit Wasserdampf gesättigt ist, so viel Formaldehyd durch, daß auf Papier eingetrocknete Staphylococcuskulturen in 7 Stunden sicher abgetötet werden.

20 mm dicke Tonplatten verzögern wohl die Wirkung, aber in 14 Stunden wird auch hier vollständige Abtötung erzielt. Ein Bestreichen der dem formaldehydhaltigen Luftraum zugekehrten Seiten der Tonplatten mit Kleister und Belegen mit Papier, verzögert allerdings die Wirkung, aber durch 5 mm dicke Tonplatten dringt noch immer so viel Aldehyd durch, daß in 7 Stunden vollständige Abtötung der Bakterien zu erreichen ist.

Die Wirkung des Formaldehyds ist also keine so oberflächliche, wie man anzunehmen geneigt ist.

Versuche mit Filz und Flanell.

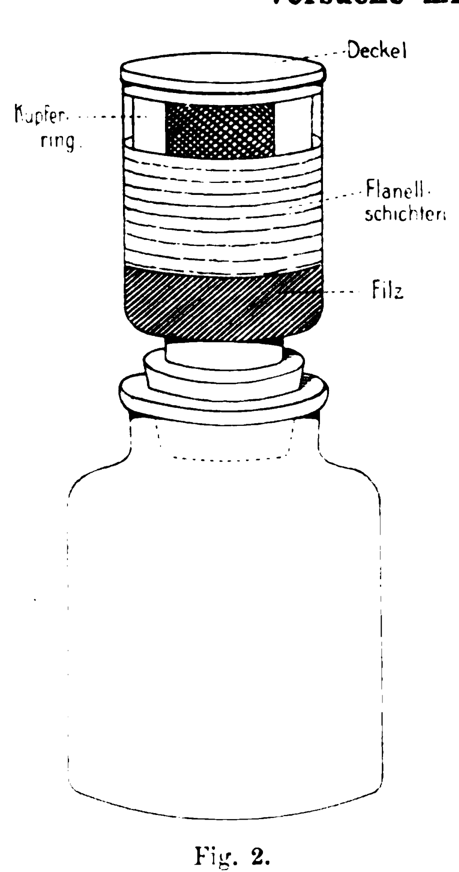


Fig. 2.

Diese Versuche mit Schaf- und Baumwollgeweben wurden in einer von den früheren Versuchen etwas abweichenden Art ausgeführt. Die Flanellscheiben standen mit dem formaldehydhaltigen Gasraum nicht in unmittelbarer Berührung, sondern wurden auf eine dicke Filzplatte gelegt, die vorher 24 Stunden lang bei gewöhnlicher Temperatur Formalindämpfen ausgesetzt waren, jedoch so, daß die Filzplatte das Formalin selbst nicht direkt berührt hat.

Der Zweck dieser Anordnung war die Entscheidung darüber, ob der einmal adsorbierte Formaldehyd auch leicht wieder weitergegeben wird, oder ob die Bindung so fest ist, daß das nicht geschieht.

Die Anordnung versinnlicht Fig. 2.

Die Filzplatte wird kräftig an die innere Wand des Gefäßes *A* an-

gedrückt und die kreisförmige Berührungsstelle noch überdies mit einer leicht flüssigen Legierung (Metall von Wood) von unten her ausgegossen. Es soll auf diese Weise verhindert werden, daß Formaldehyddämpfe zwischen Filzplatte und Wand zu den darüber befindlichen Flanellschichten gelangen. Die Flanellscheiben sind so ausgeschnitten, daß sie eben dem Durchmesser des Zylinders entsprechen. Die übereinander geschichteten Scheiben werden durch einen oben auf sie gelegten schweren Kupferring stark zusammengedrückt, so daß auch ihre Ränder an die Glaswand angedrückt werden. Die Flanellscheiben wurden vor dem Gebrauch öfters mit Wasser ausgekocht und es wurde festgestellt, daß sie auch nach 2tägigem Einweichen in der Regel keine Substanzen abgaben, die beträchtlichere Mengen Jod gebunden hätten. Das Maximum entsprach für eine Scheibe 0·2 ^{ccm} n/10-Jodlösung. Das Gewicht einer Flanellscheibe betrug 0·92 bis 1·73 ^{grm}. Die hierauf getrockneten Scheiben wurden nach Beendigung der Versuche zur Bestimmung der in ihnen enthaltenen Formaldehydmengen dreimal mit Wasser ausgezogen, nach 10 Minuten langem bzw. zweitägigem Stehen in destilliertem Wasser. Die so ausgewaschenen Scheiben gaben nach weiterem Ausziehen mit Wasser kaum mehr bemerkbare Formaldehydreaktion.

Der Formaldehyd wurde in den vereinigten Waschwassern nach Romjin mit n/10-Jodlösung bestimmt. Wir teilen das Resultat eines 24stündigen und eines 7stündigen Versuches in folgender Tabelle mit.

24stündiger Versuch.

Baumwollflanell I		Baumwollflanell II		Schafwollflanell	
Anzahl der Schichten	Formaldehyd in mg	Anzahl der Schichten	Formaldehyd in mg	Anzahl der Schichten	Formaldehyd in mg
1	—	—	—	—	—
2	11·0	2	12·0	2—3	4·8
3	5·2	3—4	7·5	4—7	4·0
4—5	7·2	5—6	4·8	8—11	2·4
6—7	4·3	7—8	4·5	12—15	1·8
8—9	3·9	9—10	3·1	16—19	1·4
10—11	2·3	11—12	2·0	20—21	0·8
12—13	1·8	13—14	1·1	22—23	0·6
14	1·3			24—25	1·2
15	1·3			26—27	0·7

Wir haben insgesamt 12 derartige Versuche mit ähnlichen Resultaten ausgeführt, wenn auch die absolute Menge des Formaldehyds gewisse Schwankungen aufweist.



7 stündiger Versuch.

Anzahl der Schichten	Baumwollflanell I Formaldehyd in mg	Baumwollflanell II Formaldehyd in mg	Schafwollflanell I Formaldehyd in mg	Schafwollflanell II Formaldehyd in mg
1	7·7	7·4	12·6	9·7
2	3·6	3·7	10·2	9·6
3	4·0	4·2	8·4	7·0
4	3·1	2·2	6·6	5·2
5	2·8	0·5	5·8	6·6
6			5·1	5·4
7			4·3	4·8
8			3·9	4·9

So zeigen auch in den angeführten Versuchen die Formaldehydmengen des 7 stündigen Versuches höhere Werte, als die des 24 stündigen. Solche Schwankungen sind vielleicht auf den wechselnden hygroskopischen Wassergehalt, auf ungleiches Zusammendrücken der Flanellscheiben usw. zurückzuführen.

Wie man sieht, gelangt der Formaldehyd im 24 stündigen Versuch in relativ großen Mengen bis zur 13. Baumwoll- und 20. Schafwollschichte, im 7 stündigen Versuch bis zur 8. Schafwoll- und 15. Baumwollschichte. Seine Gegenwart ist auch in den obersten Schichten (durch 27 bzw. 24 Schichten hindurch) stets nachzuweisen. 27 Flanellscheiben bilden zusammengedrückt eine ungefähr 4 bis $4^1/_2$ cm dicke Schichte. Wenn auch die Menge des Formaldehyds genug rasch abnimmt, geschieht dies doch nicht so schnell, daß man der Adsorption in den tieferen Schichten eine besonders große Rolle zuschreiben könnte.

Die bakteriologische Untersuchung wurde in ähnlicher Weise, wie bei den Versuchen mit Tonplatten ausgeführt. Es wurden auch hier bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum getrocknete, mit Staphylococcus pyog. aureus getränkte Papierstreifen zwischen die Flanellscheiben gegeben. Diese Papierstreifen erwiesen sich nach Beendigung der Versuche beinahe sämtlich als steril. In den tieferen Schichten haben wir im ganzen in 2 Fällen je eine Kolonie und auch in den obersten Schichten nur 1 bis 2 Kolonien erhalten.

Die Frage der Bildung von Paraformaldehyd.

Rubner und Peerenboom haben aus dem Umstande, daß die dem Formaldehyd ausgesetzten Körper an Wasser nur eine geringe Menge des aufgenommenen Formaldehyds abgeben, größere Mengen desselben jedoch erst nach langem Digerieren mit Wasser, den Schluß gezogen, daß der



Formaldehyd nach seiner Adsorption sich in Trioxymethylen verwandle, das sich in Berührung mit Wasser nur langsam wieder in Formaldehyd zurückverwandelt. So haben sie z. B. in einem Falle gefunden, daß ein Versuchsobjekt aus Schafwolle, mit Wasser sofort ausgezogen eine Formaldehydmenge abgebe, die 4 ccm n/100-Jodlösung entsprach, während nach 1 bzw. 2 tägigem Digerieren 15·3 bzw. 22·3 ccm n/100-Jodlösung entsprechende Mengen gewonnen wurden.[1]

Wir haben keine ähnlichen Erfahrungen gemacht. Von den in 7 bzw. 24 Stunden aufgenommenen Formaldehydmengen konnten etwa 75 Prozent sofort extrahiert werden. So haben wir in einem Falle aus 3 Flanellstücken ohne vorheriges Digerieren sofort 5·4, 7·1, bzw. 9·2 mg Formaldehyd extrahiert, während nach weiterer 14 tägiger Digestion nur mehr insgesamt 2·4, 2·8 bzw. 3·7 mg zu gewinnen waren.

Übrigens ist es auch nicht unmöglich, daß das Trioxymethylen selbst unter günstigen Umständen desinfizierende Wirkung entfalten kann. Der Dampfdruck des Trioxymethylen beträgt[2] bei gewöhnlicher Temperatur (18·1°) 21 mm Hg, ist also etwa $1^1/_2$ mal so groß, wie jene des Wassers bei derselben Temperatur.

Bei direkten Versuchen haben wir gefunden, daß aus bei 110° getrocknetem Trioxymethylen, bei derselben Temperatur getrocknete Schafwollflanellscheiben nichts aufgenommen hatten, während, wenn das Trioxymethylen feucht verwendet wurde (wobei natürlich auch die Flanellscheiben Feuchtigkeit adsorbieren) die Flanellscheiben in 7 Stunden beträchtliche Mengen Formaldehyd aufgenommen haben.

So hat z. B. ein 7 stündiger Versuch folgendes ergeben:

1.	Scheibe mit Trioxymethylen bestreut und etwas befeuchtet,			
2.	„	enthält	Formaldehyd	nicht bestimmt,
3.	„	„	„	6·6 mg
4.	„	„	„	3·9 „
5.	„	„	„	1·9 „
6.	„	„	„	1·3 „

Es scheint also, daß bei Gegenwart von Feuchtigkeit, der an der Oberfläche der Körper polymerisierte Formaldehyd für die Zwecke der Desinfektion nicht verloren geht, sondern in seiner Nähe stark desinfizierende Wirkung ausüben kann. Wir glauben, daß der Desinfektionspraxis nicht jene Resultate entsprechen, die bei völligem Mangel an Feuchtigkeit beobachtet werden, sondern eher jene Wirkung, die das sich eventuell bildende Trioxymethylen auf feuchten, oder zumindestens nicht wasserfreien Gegenständen entfaltet.

[1] A. a. O. S. 267.

[2] L. Perdrix, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1906. p. 883.



Zusammenfassung.

Unsere Versuche haben bisher zu folgenden Ergebnissen geführt.

1. Der Formaldehyd wird von porösen Körpern (Tonplatten, Schafwolle, Baumwolle) adsorbiert, aber die Adsorption ist nicht so hochgradig, daß in das Innere der porösen Körper Formaldehyd nicht in genügenden Mengen gelangen könnte.

2. Die Umwandlung des Formaldehyds in Trioxymethylen ist, wenn sie auch stattfindet, nicht sehr bedeutend, so daß sie beim Eindringen in die tieferen Schichten keine sehr große Rolle spielen dürfte.

Für die Praxis ergibt sich aus den hier festgestellten Tatsachen der Schluß, daß der zu beobachtende Mangel an Tiefenwirkung nicht dem geringen Penetrationsvermögen des Formaldehyds zuzuschreiben ist, sondern wahrscheinlich dem Umstand, daß aus zum Teil bekannten, zum Teil unbekannten Gründen es bisher nicht gelingt, in dem zu desinfizierenden Luftraum eine genügende Menge von Formaldehyd zu erhalten.



Weiteres zur Bevölkerungsfrage.

Von

Dr. **Ferdinand Goldstein**,
prakt. Arzt in Steglitz.

Daß der Malthusschen Lehre Fehler anhaften, ist von den Nationalökonomen längst erkannt worden. Malthus hatte angenommen, daß sich eine Bevölkerung in 25 Jahren verdoppele. Da aber die Zunahme vom Geburtenüberschuß abhängt, dieser aber bei den verschiedenen Völkern verschieden ist, so kann man von einer bestimmten Zeit, in der Verdoppelung eintritt, überhaupt nicht sprechen. Fircks hat eine Übersicht über die Zeiträume gegeben, in denen die verschiedenen Vermehrungsintensitäten zur Verdoppelung der Bevölkerungen führen müßten. Ich gebe aus ihr folgende Zahlen:[1]

Jährl. Volkszunahme aufs Tausend	Verdoppel.-Periode in Jahren	Jährl. Volkszunahme aufs Tausend	Verdoppel.-Periode in Jahren
10	69·7	15	46·6
11	63·4	20	35·0
12	58·1	25	28·1
13	53·7	30	23·4
14	49·9	35	20·2

Soll sich danach eine Bevölkerung in 25 Jahren verdoppeln, so müßte ihr Geburtenüberschuß 25 bis 30 aufs Tausend betragen. In diesem Grade nimmt aber kein europäisches Volk zu. Am stärksten wächst die russische Bevölkerung; ihr Geburtenüberschuß beträgt 18·5 aufs Tausend, sie würde

[1] *Bevölkerungslehre und Bevölkerungspolitik.* S. 198 ff.



sich also etwa in 40 Jahren verdoppeln. Deutschlands Zunahme beträgt jetzt 14 Promille, seine Verdoppelungsperiode bestände mithin aus 50 Jahren. Ein zweiter — meines Erachtens außerordentlich schwerer — Verstoß von Malthus war, daß er außer acht gelassen hat, daß die menschlichen Nahrungsmittel unter den Begriff des Eigentums fallen, denn dadurch wird es völlig unzulässig, Mensch und Nahrungsmittel ohne Vermittlung des Geldes einander gegenüberzustellen. Drittens hängt die Dichte von der Wirtschaft ab; sie ist in Industrieländern viel größer als in Agrarländern. Und viertens hat die Malthussche Lehre an der bisherigen Entwicklung keine Stütze gefunden, obgleich die 100 Jahre kolossalster Menschenzunahme, die seit ihrer Bekanntgabe verflossen sind, Erscheinungen unzulänglicher Ernährungsmöglichkeit hätten zeitigen müssen.

Alles dies ist den Nationalökonomen bekannt, und dennoch halten sie mit ganz geringen Ausnahmen an der Malthusschen Lehre fest, ja ihre wissenschaftliche Bevölkerungstheorie ist im Grunde genommen nichts Anderes wie Malthusianismus. Mancher wird geneigt sein, dies für einen Widerspruch zu halten, es ist aber keiner. Die Autoren fühlen, daß die uferlose Menschenvermehrung unmöglich zu einem guten Ende führen kann; sie haben nur nicht die richtige Stelle aufgefunden, aus der das Verderben über die Staaten kommt und von jeher gekommen ist. Das ist der Grund, warum sie sich nicht entschließen können, die längst als falsch erkannte Malthussche Bevölkerungstheorie aufzugeben. Dieser Standpunkt hat, obgleich er mit den Anforderungen exakter Wissenschaft im Widerspruch steht, viel mehr Berechtigung als das Belächeln der Übervölkerungssorgen. Wer die Gefahren, die der massenhaften Menschenvermehrung innewohnen, überhaupt nicht sieht und den Beklemmungen anderer nur Hohn und Spott entgegensetzen kann, befindet sich in der Lage eines Arztes, der unfähig ist, den Sitz einer Krankheit aufzufinden, und infolgedessen die Klagen seines Patienten als Schallwellen an sich vorübergehen läßt. Hätten die Nationalökonomen den von Fircks aufgedeckten Fehler der direkten Gegenüberstellung von Mensch und Nahrungsmitteln korrigiert und damit das Problem auf die richtige Basis gestellt, so wären sie sicher zu völliger Klarheit über diese Frage gekommen, während die Leugner des Übervölkerungsbegriffes dazu niemals imstande gewesen wären. Da sie es aber nicht taten, das innere Gefühl aber nicht unterdrücken konnten, so mußten sie an Malthus' Lehre trotz ihrer zugegebenen Schwächen festhalten.

Wie unumschränkt Malthus auch heute noch in der wissenschaftlichen Bevölkerungslehre herrscht, kann man schon daraus erkennen, daß immer von „der“ Übervölkerung gesprochen wird. Diese Generalisation hat nur dann eine Berechtigung, wenn man annimmt, daß alle oder doch



fast alle Menschen einst an notwendigen Bedürfnissen Mangel leiden werden. Wenn sich beispielsweise die Kohlenvorräte der Erde erschöpfen, der Bedarf aber derselbe bleibt, so könnte man von „der" Übervölkerung sprechen, würde es aber vermutlich nicht tun, sondern Knappheit an Kohlen feststellen. Wenn man von „der" Übervölkerung im landläufigen Sinne spricht, denkt man immer an das Hinauswachsen der Menschen über die Bodenprodukte. Ein solches hat in manchen Ländern schon längst stattgefunden. Deutschland, England, Belgien können allein ihre Einwohner nicht ernähren und müssen Nahrungsmittel importieren, beweisen also, daß Malthus in der Theorie recht hatte. Aber sind diese Länder tatsächlich im Malthusschen Sinne übervölkert? Nein, denn ihr Manko wird durch andere Länder gedeckt. Also müssen die letzteren einen gewaltigen Überfluß haben, und ihre Einwohner müssen in den besten ökonomischen Verhältnissen leben. Rußland beispielsweise exportiert gewaltige Mengen Bodenerzeugnisse, aber herrscht dort Wohlstand? Jedermann weiß, daß das Gegenteil der Fall ist, daß die Lebensbedingungen der russischen Bevölkerung mit denen der deutschen gar nicht verglichen werden können; infolgedessen ist die Sterblichkeit Rußlands viel größer als die Deutschlands.

Alle diese Widersprüche können nur gelöst werden, wenn man den Begriff genereller Übervölkerung zunächst aufgibt. Das verlangt ja auch die Tatsache, daß die demographischen Verhältnisse eines Landes sich mit der Wirtschaftsordnung ändern. Daraus folgt nämlich, daß die erste Frage nicht die der Ernährungsmöglichkeit sein darf, sondern die des Einflusses der Wirtschaft auf die Größe und das Wachstum der Bevölkerung. Von den volkswirtschaftlichen Berufen sind hierbei wie auf allen Gebieten praktischer Staatswissenschaft hauptsächlich zwei zu berücksichtigen, die Landwirtschaft und die Industrie. Beide sind ihrem inneren Wesen nach völlig voneinander verschieden; denn in der Landwirtschaft wird die Hauptarbeit durch die Natur verrichtet. Das Getreide keimt, wächst, reift, das Vieh vermehrt sich, gibt Milch und Wolle, ohne daß sich der Mensch bemüht. In der Industrie dagegen leistet der Mensch die Hauptarbeit. Ohne Hilfe der Natur sind wir zwar auch hier machtlos — was könnten wir wohl ohne Hilfe des Feuers, des Wassers, des Dampfes, der Elektrizität vollbringen! — aber um ihre Kraft ausnutzen zu können, ist in den meisten Fällen die Konstruktion komplizierter Apparate und Maschinen notwendig, bei denen jede Schraube und jeder Hebel durch Menschen verfertigt werden muß. Daraus folgt, daß die Industrie verhältnismäßig viel mehr menschliche Arbeit verlangt als die Landwirtschaft, und daher müssen Länder mit machtvoller Industrie eine viel dichtere Bevölkerung haben als Agrarländer. Das ist auch der Fall. Die Volks-

dichte in Deutschland beträgt 120, in England und Wales 215, in Belgien 227, dagegen im europäischen Rußland 19, in Ungarn 64 und in Argentinien nur 2. Doch hüte man sich auch hier wieder vor zu weit gehenden Verallgemeinerungen.

Zunächst gestattet die Naturhilfe in der Landwirtschaft dem einzelnen nicht etwa, träge zuzusehen, wie ihm der Reichtum in den Schoß fällt. Der einzelne muß auch in der Landwirtschaft viel arbeiten, aber die Gesamtheit der Erwerbstätigen kann klein, wenigstens verhältnismäßig viel kleiner sein als in der Industrie. Ferner kann durch staatlichen Eingriff auch in Agrarländern die Bevölkerung sehr verdichtet werden. In Italien beispielsweise leben fast 60 Prozent der Bevölkerung von Landwirtschaft, dennoch beträgt seine Dichte 113, und in Japan, wo ebenfalls der größte Teil der Bevölkerung ländlich ist, beträgt sie sogar 135, ist also größer als die Deutschlands. In solchen Fällen wird die Hilfe, die die Natur der Landwirtschaft freiwillig zur Verfügung stellt, in ganz unökonomischer Weise ausgenutzt, und die Folge davon ist größte Armut und die Notwendigkeit, Getreide für die Städte zu importieren. Agrarstaaten, die die Naturhilfe zweckmäßig ausnützen, müssen dünn bevölkert sein und exportieren können.

Indessen leiden auch die zweckmäßig organisierten Agrarstaaten an der Bevölkerung gemessen gewöhnlich an dem schlimmen Fehler, daß in ihnen die Latifundien einen breiten Raum einnehmen, diese aber, ganz abgesehen von allen anderen ihnen anhaftenden Nachteilen, mit den Bedürfnissen der Bevölkerung im Widerspruch stehen. Der Grund hierfür liegt im Saisoncharakter der landwirtschaftlichen Tätigkeit, über den ich in meiner vorigen Arbeit gesprochen habe. Aus Deutschland ziehen die Saisonarbeiter nach Einbringung der Ernte wieder ab, wir sehen also wenig von ihrer häuslichen Not. Rußland dagegen braucht keine Saisonarbeiter, denn dort bleiben die Leute auch während des Winters auf den Gütern. Die Folge davon ist, daß die Landwirte stets über genügend Arbeitskräfte verfügen, daß die Güter aber im Winter viel zu viel Menschen haben, daß diese infolgedessen dem Hunger und der Not preisgegeben sind, und daß sie dementsprechend in erschrecklich großer Zahl von Infektionskrankheiten hingerafft werden.

Für die Landwirtschaft ist ferner die Konstanz der Arbeit und folglich die Konstanz der Bevölkerung charakteristisch. Liegen Flächen brach und werden sie unter den Pflug genommen, so muß die Bevölkerung natürlich wachsen. Dasselbe geschieht, wenn Latifundien zerschlagen und an Bauern vergeben werden. Auch wenn ein Land vom extensiven Betriebe zum intensiven übergeht, muß die landwirtschaftliche Bevölkerung zunehmen, weil der intensive Betrieb mehr Arbeit verlangt. Ist aber alles



Land verteilt, und der intensive Betrieb durchgeführt, und werden keine künstlichen Veränderungen vorgenommen, so muß die landwirtschaftliche Bevölkerung unverändert bleiben. Für Deutschland habe ich die Konstanz der in der Landwirtschaft Erwerbstätigen bereits in meiner ersten Arbeit zahlenmäßig nachgewiesen, hier will ich die Zahlen für noch drei andere Länder geben. In Land-, Forstwirtschaft und Fischerei waren erwerbstätig

	bei der vorletzten Zählung	bei der letzten Zählung
In Österreich (Torfgräberei und forstwirtschaftliche Nebenerzeugnisse eingeschlossen)	8 469 223	8 205 331
In der Schweiz	488 534	481 649
In Frankreich	8 248 174	8 861 277.

Wie man sieht, auch hier dieselbe Konstanz wie in Deutschland. Die Zahlen schließen die in Forstwirtschaft und Fischerei Beschäftigten mit ein, doch wird dadurch weder ihre Vergleichbarkeit untereinander noch mit Deutschland in Frage gestellt, denn die Forstwirtschaft verhält sich ebenso wie die Landwirtschaft, und die Fischerei beschäftigt verhältnismäßig nur wenig Personen. Frankreichs Agrarbevölkerung hat eine Vermehrung erfahren, doch ist diese Zunahme nur scheinbar, da bei der letzten Erhebung die mithelfenden Angehörigen besonders genau gezählt worden sind.[1]

In der Industrie ist von solcher Konstanz keine Rede, denn es können neue Betriebe entstehen, und die bestehenden können sich vergrößern, so daß die Zahl der beschäftigten Personen zunehmen muß.

Die Zahl der in Industrie und Bergbau Erwerbstätigen betrug

	bei der vorletzten Zählung	bei der letzten Zählung
Im Deutschen Reich	8 281 220	11 256 254
In Österreich (Forst- und Schankwirtschaft eingeschlossen)	2 880 897	3 138 800
In der Schweiz	543 574	699 402
In Frankreich	6 399 665	6 580 830.

Mit Ausnahme Frankreichs hatten also die genannten Länder ihre industrielle Bevölkerung vergrößert und zwar Deutschland und die Schweiz beträchtlich.

[1] *Statistisches Jahrbuch für das Deutsche Reich.* 1911. Internationale Übersichten. S. 14. Anm. 8.



Aus diesen Erörterungen folgt, daß es ganz unzulässig ist, zu fragen, ob ein Land übervölkert ist, sondern daß die Frage zu lauten hat: Ist seine Landwirtschaft, seine Industrie und sind die anderen Berufe seiner Einwohner überfüllt? Dabei kann es natürlich sein, daß alle Berufe oder daß einzelne überfüllt sind. Die Landwirtschaft, die in ihrer Ausdehnungsfähigkeit so sehr beschränkt ist, leidet so gut wie immer unter Übervölkerung, und daher sind Agrarländer, in denen die Industrie nur schwach entwickelt ist und infolgedessen den landwirtschaftlichen Überschuß nicht aufnehmen kann, in der Regel Auswanderungsländer. So erklärt sich die starke Auswanderung aus Österreich, Ungarn, Schweden, Norwegen, Italien, Irland. Schweden ist aber zugleich auch Einwanderungsland. Dies erklärt sich daraus, daß sich dort die Industrie so stark entwickelt hat, daß sie wohl einen großen Teil des ländlichen Überschusses in sich aufnehmen könnte, daß dieser aber nicht in die Fabriken geht. Der Grund hierfür liegt darin, daß in Schweden die Selbständigkeit auf dem Lande weitverbreitet ist, viel weiter als beispielsweise in Deutschland, und daß die Kinder freier Bauern sich nicht zu Fabrikarbeitern hergeben. Im Deutschen Reich kamen im Jahre 1895 auf 100 in der Landwirtschaft Erwerbstätige 30·98 Selbständige und 67·86 Arbeiter, in Schweden dagegen waren im Jahre 1890 56·2 selbständig und 43·8 abhängig.[1] Infolgedessen sind die schwedischen Fabrikanten genötigt, fremdländische Arbeiter heranzuziehen, und Schweden ist zugleich Aus- und Einwanderungsland. Nach dem Gothaer Hofkalender betrug seine

	Auswanderung	Einwanderung
1901 . . .	24 616	7621
1902 . . .	37 107	6784
1903 . . .	39 525	7623
1904 . . .	22 384	9262
1905 . . .	24 046	8609
1906 . . .	24 704	9581
1907 . . .	22 978	8913

Ein Land hat eine so starke Auswanderung, daß seine Bevölkerung zurückgeht, das ist Irland. Man hat als Grund hierfür die traurige Lage der Leute angegeben, hat diese aber offenbar übertrieben, um den Rückgang erklären zu können. Denn ginge es den Iren so schlecht, so müßte ihre Sterblichkeit hoch sein, während sie nicht höher ist als die Deutschlands. Aber der Ackerbau nimmt ab, und die Viehzucht nimmt zu, und

[1] Conrad, *Grundriß zum Studium der politischen Ökonomie.* Vierter Teil. Statistik. S. 21—25.



da letztere weniger Arbeit verlangt als ersterer, so nimmt die Arbeitsgelegenheit ab, und da auch die Industrie zurückgeht, so muß sich die Bevölkerung vermindern.

Man glaubt vielfach, daß die Stärke der Auswanderung vom Geschäftsgange im eigenen und im Ziellande abhinge, aber das kann doch nur für die jährlichen Schwankungen stimmen, der allgemeine Charakter des Wanderungsgewinnes oder -verlustes hängt von den Arbeitsverhältnissen ab.

Niemand wird behaupten, daß eine Bevölkerung, die in erheblicher Zahl auswandern muß, in beneidenswerten Verhältnissen lebt — hätte Freiligrath den Grund für die Auswanderung gekannt, ihn hätten wohl noch andere Gefühle wie die des Mitleids beschlichen —, dennoch ist die Möglichkeit hierzu der größte Segen für sie. In Rußland fehlt diese, und dadurch wird dort die Not der Menschen noch mehr gesteigert, seine Sterblichkeit ist die höchste ganz Europas, und die Sicherheit im Lande kann nur durch große Aufwendungen für die Polizei und durch behördliche Willkür aufrecht erhalten werden.

Ich will jetzt die Frage beantworten, ob unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Bevölkerungsdichte von dem Arbeitsbedarf abhängt, eine allgemeine Übervölkerung der Erde im Sinne von Malthus möglich ist. Da die Industrieländer zum Import von Nahrungsmitteln genötigt sind, so glaubt man in manchen Kreisen, daß, wenn alle Länder durch Aufblühen der Industrie ihre Bevölkerungen so stark vermehrten, daß die heimischen Bodenprodukte zu ihrer Ernährung nicht ausreichen, die von Malthus vorhergesehene Katastrophe über uns kommen müsse. Aber eine Industrialisierung der ganzen Erde kann nicht eintreten, weil dazu der Bedarf der Menschen an Industrieerzeugnissen nicht groß genug ist. Nahrungsmittel braucht jeder jeden Tag, und die meisten Menschen kaufen sie auch täglich, Industrieprodukte dagegen werden einmal gekauft und reichen dann längere Zeit. Daher produzieren Industrieländer weit über den heimischen Bedarf hinaus und müssen ihre Erzeugnisse in fremde Länder exportieren. Würden diese Importländer nun ebenfalls zu Industrieländern, so müßten die alten industriellen Exportländer ihre Produktion einschränken, womit der Rückgang der Bevölkerung unlösbar verbunden wäre. Kommt es zwischen zwei konkurrierenden Industriestaaten zum Kriege, so muß der unterliegende seine Industrie einschränken. Schließen sich alle Staaten durch Zollmauern ab, so kann sich weder ihre Industrie noch ihre Bevölkerung im größtmöglichen Umfange entwickeln. Aber um von diesen Erwägungen abzusehen, wie soll denn die ganze Erde industrialisiert werden, wo die Finanzierung der Industrie schon heute so schwierig



ist? So ist also eine allgemeine Malthussche Übervölkerung auf industrieller Basis unmöglich.

Möglich ist sie dagegen auf landwirtschaftlicher. Man begegnet in manchen Kreisen häufig der Vorstellung, daß der landwirtschaftliche Boden Deutschlands noch viele Millionen Menschen ernähren könne; man brauche nur die großen Güter zu zerschlagen und an Bauern zu geben. Aber damit näherte man sich den Agrarverhältnissen Japans, und der Getreideimport Deutschlands müßte sehr bedeutend steigen, da die Landbewohner selber die Bodenprodukte konsumierten, also nichts in die Städte liefern könnten. Stellt man sich nun aber vor, daß man überall dieser Agrarpolitik folgt, so kann kein Land exportieren, und die Städter müßten infolge Mangels an Nahrungsmitteln zugrunde gehen. So ist also wenigstens theoretisch eine allgemeine Malthussche Übervölkerung der Erde denkbar, aber diese entstammte viel mehr der Unvernunft der Staatsleiter als der Fruchtbarkeit der Bevölkerung.

Die Gefahr, die uns bedroht, und die von den Nationalökonomen instinktiv gefühlt wird, liegt auf ganz anderem Gebiet. Freiherr v. Fircks sagt: „Der Staat ist auch im Innern berechtigt, seinen Willen durchzusetzen, und darf es als unabweisbare Bürgerpflicht erklären, nicht mehr Kinder zu erzeugen, als man zu ernähren und aufzuziehen vermag, damit die Gesellschaft bewahrt wird vor der Gefahr, daß der Nachwuchs des Volkes sich nach seiner körperlichen und geistigen Beanlagung, sowie seiner moralischen Beschaffenheit von Generation zu Generation verschlechtere und die durchschnittliche Lebenshaltung des Volkes durch übermäßiges Anwachsen der Volkszahl sinke."[1] Diese Verschlechterung schreitet aber, da man sich um Fircks Forderung nicht gekümmert hat, mit Riesenschritten voran. Der demographische Grund dafür liegt einmal in der sozialen Übervölkerung des Landes, wie ich in meiner ersten Arbeit gezeigt habe, und zweitens in der Abhängigkeit der Fruchtbarkeit der Familien von ihrer Wohlhabenheit. Je reicher eine Familie, desto kinderärmer ist sie und umgekehrt. Infolgedessen nehmen die Armen viel stärker zu als die Reichen, und zwar ist der Unterschied so groß, daß er auch durch die größere Mortalität bei den ersteren nicht ausgeglichen werden kann. Nach Brentano kamen auf 1000 Frauen im Alter von 15 bis 50 Jahren jährlich Geburten:

	Paris	Berlin	Wien	London
In sehr armen Stadtteilen . . .	108	157	200	147
In armen Stadtteilen	95	129	164	140
In wohlhabenden Stadtteilen . .	72	114	155	107

[1] A. a. O. S. 313.



	Paris	Berlin	Wien	London
In sehr wohlhabenden Stadtteilen	65	96	153	107
In reichen Stadtteilen	53	63	107	87
In sehr reichen Stadtteilen . .	34	47	71	63

Natürlich sind gegen diese Entwicklung Worte und Schriften, Kinderprämien, Nachhilfe der Geistlichkeit, die sich die Bevölkerung in katholischen Landesteilen immer noch gefallen läßt und die allen Ernstes auch protestantischen empfohlen worden ist, völlig ohnmächtig; wirksam könnte nur eine Änderung der demographischen Gesetzgebung sein, aber nicht im Sinne der Hebung der Fruchtbarkeit bei Wohlhabenden, sondern in dem der Einschränkung bei Armen. Denn setzen wir den unmöglichen Fall als möglich, man könnte eine vermögende Familie zum Erzeugen vieler Kinder veranlassen, so würde sich ihr Besitz bei der Erbteilung auf zu viel Köpfe verteilen und müßte, wenn sich die Fruchtbarkeit bei der Deszendenz erhalten ließe, nach wenigen Generationen verschwunden sein. Die Zahl der Besitzlosen würde also steigen. Wenn man also heute fortwährend von den Gefahren des Geburtenrückganges liest und hört, so ist das der vollgültige Beweis dafür, daß die Demographie eine Terra incognita ist, und wenn die Regierung allen Ernstes mit dem Gedanken umgegangen ist, den Handel mit antikonzeptionellen Mitteln vollständig zu verbieten, nachdem sie ihn vorher schon erschwert hatte, so kann man ihr nicht den Vorwurf ersparen, daß sie eine höchst einschneidende Maßnahme vorbereitet hatte, ohne zuvor ihre Wirkung auf die Struktur der Bevölkerung aufs sorgfältigste zu prüfen. Deutschland bedarf keiner Forcierung der Geburten, sondern ihrer Verminderung, damit die Verschlechterung der Bevölkerung gehemmt werde. Die militärischen Gründe, die gewöhnlich dagegen angeführt werden, sind hinfällig, seitdem die Finanzen so schwer belastet worden sind, daß die Staatsfonds einen nie gesehenen Tiefstand erreicht haben.

Die Lehre, daß auf einer starken Volkszunahme das Wohl des Staates beruhe, ist zur Zeit der Königin Elisabeth in England aufgekommen, ist von allen anderen Kulturländern angenommen worden und hat sich bis auf den heutigen Tag erhalten. Sie ist indessen nie etwas Anderes gewesen wie eine populäre Lehre, die, um mit Karl Bücher zu sprechen, gleich bei ihrer Entstehung ein so handliches Gepräge erhielt, daß sie in das Publikum drang, von diesem gebilligt wurde und daher ihr Ansehen auf ihrem eigentlichen Gebiet befestigte. Sie ist, wie populäre Lehren meist, erweislich falsch, denn durch ihre Anwendung im Leben sind die Länder in früheren Jahrhunderten mit Räuberbanden überschüttet worden, und werden heute die Städte mit Proletariat angefüllt, und fährt man fort, sie als Richtschnur in der praktischen Bevölkerungspolitik zu



nehmen, so ist uns das Schicksal Roms sicher, das ebenfalls an seinem überwuchernden Proletariat zugrunde gegangen ist.

Heute wird aber grade das Schicksal Roms als Beweis für die Notwendigkeit einer starken Volkszunahme angeführt. Die Lex Julia und Papia Popaea, die von Augustus gegen die Kinder- und Ehelosigkeit erlassen wurden, aber keine Wirkung ausübten, wären ein Beweis, daß der Geburtenrückgang die Staaten zugrunde richte. Aber die beiden Gesetze haben sich ja nur gegen die Kindereinschränkung bei wohlhabenden und Mittelschichten gerichtet, während sie auf die proletarischen Schichten ohne Einfluß bleiben mußten. Tatsächlich muß die Volkszunahme im römischen Kaiserreich sehr groß gewesen sein, denn sonst hätten nicht die vielen Städte mit über 100000 Einwohnern entstehen können[1], aber die Bevölkerung, die sich in ihnen anhäufte, bestand ebenso wie bei uns ganz vorwiegend aus Proletariat, das sich von dem unserigen nur dadurch unterschied, daß sich heute jeder selber ernähren muß, während damals die Masse der Armen auf Kosten des Staates lebte. So ist also die Bevölkerungsentwicklung im antiken Rom kein Beweis für sondern gegen die Notwendigkeit eines starken Geburtenüberschusses. Das wissen klarblickende Politiker und Historiker auch schon längst, und ich will zum Schluß dieser Arbeit das Urteil eines von ihnen hier wörtlich anführen: „Wir haben es heutzutage unmittelbar vor Augen und empfinden es in banger Sorge, daß ‚Europa krankt an der Größe seiner großen Städte'. Wir, die wir Altenglands gesunde Eigenart in London begraben und Paris zum ewig eiternden Geschwür Frankreichs emporgewachsen sehen, die wir selbst in dem individualisierten Deutschland die enorme Steigerung der großstädtischen Volksmassen, besonders unserer nationalen Hauptstadt, als einen für das ganze Volk fühlbaren sozialen und politischen Druck empfinden, wir können uns auf das lebhafteste vergegenwärtigen, in welchem Umfange bei der ungeheuren Zentralisation des römischen Staatswesens die aus einer Übervölkerung der Capitale und der großen Städte überhaupt entspringenden Krankheitserscheinungen auf das Allgemeine zurückgewirkt haben müssen."[2] Diese Sätze sind im Jahre 1884 geschrieben worden, und wie hat seitdem „die Krankheit der großen Städte" um sich gegriffen.

---

[1] Pöhlmann, *Die Übervölkerung der antiken Großstädte im Zusammenhange mit der Gesamtentwicklung städtischer Zivilisation dargestellt.* Gekrönte Preisschrift. Leipzig 1884.

[2] Pöhlmann, a. a. O. S. 20ff.



[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ in Berlin.]
(Direktor: Geh. Obermed.-Rat Prof. Dr. Gaffky.)
(Abteilungsvorsteher: Prof. Dr. Neufeld.)

Beitrag zur Frage der Fleischvergiftungserreger.

Paratyphus B-Bazillen vom Typus Voldagsen als Erreger menschlicher Fleischvergiftungen.

Von

Dr. **Georg Bernhardt,**
Assistenten am Institut.

Im Laufe dieses Sommers hatten wir Gelegenheit, eine Anzahl von Fleischvergiftungen zu untersuchen. Bei drei Gruppen von Erkrankungen, die an ganz verschiedenen Orten zur Beobachtung kamen (Westpreußen, Brandenburg a/H., Berlin), und die durch die besondere Schwere der Erkrankung, wenigstens in einem Teil der Fälle, ausgezeichnet waren, konnten wir aus den übersandten Leichenteilen, vielfach in Reinkultur, ferner auch aus Stuhlproben, Bazillen züchten, die kulturell, vor allem aber agglutinatorisch, eine wohlcharakterisierte Gruppe bilden, deren Zusammenhang mit den Erkrankungen nicht bloß aus den einheitlichen bakteriologischen Leichenbefunden hervorgeht, sondern auch dadurch erwiesen wird, daß eine Reihe von Blutseris von Erkrankten mit den isolierten Bazillen, und nur mit diesen, zum Teil hoch agglutinierte.

In der Zeit vom 12. bis zum 19. Mai traten in dem Kreise Marienburg und weiter auf den Kreis Elbing übergreifend[1], gegen 40 zum Teil recht schwere Erkrankungen, darunter ein Todesfall, auf.

[1] Für die diesbezüglichen Mitteilungen und Überlassung der Berichte sind wir den Herren Medizinalrat Dr. Steger, Kreisarzt Dr. Meyer und Kreisassistenzarzt Dr. Pachnio zu großem Dank verpflichtet, den wir auch an dieser Stelle noch einmal zum Ausdruck bringen wollen.



Die Ermittelungen ergaben, daß die in den Orten Lindenau, Gnojau, Alt-Horsterbusch, Wolfsdorf und Nachbarschaft aufgetretenen Erkrankungen mit größter Wahrscheinlichkeit auf den Genuß von Hackfleisch, das von dem Fleischermeister H. aus L. bezogen war, zurückzuführen waren.[1]

Krankheitsfälle traten nur in solchen Familien auf, in denen nachweislich das angeschuldigte Fleisch gegessen worden war; dabei blieben diejenigen Personen innerhalb der Familien, die sich aus irgend einem Gründe an dem Essen nicht beteiligt hatten, gesund. Es stellte sich auch heraus, daß die Krankheitserscheinungen sich abstuften, je nachdem das Hackfleisch roh oder nicht ganz durchgebraten oder als gekochter Klops genossen worden war. Am schwersten zeigten sich die Frauen betroffen, die das Hackfleisch zu Klops verarbeitet und dabei in rohem Zustande davon gekostet hatten; auch sonst schien oft die Schwere der Symptome etwa der Menge des genossenen Fleisches zu entsprechen. Was die klinischen Erscheinungen betrifft, so verlief der größte Teil der Fälle, wie gesagt, schwer: vorherrschend waren unstillbares Erbrechen, Durchfälle, quälende Tenesmen und Krämpfe der Wadenmuskulatur. Die Kranken verfielen rasch und waren noch nach 5 bis 10 Tagen matt und kraftlos. Ein Fall — Gravida — verlief tödlich. Von demselben wird weiter unten noch die Rede sein.

---

[1] Außer dieser Gruppe kamen noch zu gleicher Zeit zwei weitere Gruppen mit mehreren ähnlichen Erkrankungen zur Kenntnis, die aber örtlich von der ersten völlig getrennt auftraten. Die zweite Gruppe mit nur wenigen Erkrankungen betraf die Ortschaften Tiegenhagen und Holm im Kreise Marienburg. Das verdächtige Fleisch war von einem Fleischer O. in J. bezogen worden. Ein Zusammenhang dieser Gruppe mit der ersten ließ sich epidemiologisch nicht feststellen, aber auch nicht ausschließen, da der Fleischermeister H. aus L. Hackfleisch auch auf den Wochenmärkten des Kreises Marienburg in der Zeit vom 12. bis 18. Mai vertrieben hatte. Die etwa 2 Monate später von uns vorgenommene Untersuchung der Sera von drei Rekonvaleszenten dieser Gruppe läßt einen Zusammenhang mit der ersten Gruppe wahrscheinlich aber nicht sicher erscheinen. Das Serum dieser Patienten agglutinierte den weiter unten zu beschreibenden Stamm eben noch bei 1 : 50, ein Serum auch noch bei 1 : 100. Da aber dieses und ein weiteres Serum auch Paratyphus B-Bazillen bei 1 : 20 deutlich agglutinierten, so kann Mitagglutination nicht ausgeschlossen werden.

Bei der dritten Gruppe, die örtlich von den beiden ersten getrennt auftrat, ergaben die Ermittelungen ebensowenig wie die weiterhin von uns vorgenommene Prüfung einiger Rekonvaleszentensera einen Zusammenhang mit der ersten Gruppe. Die Untersuchung der Darmabschnitte eines unter choleraähnlichen Symptomen Verstorbenen dieser dritten Gruppe, die im Königlichen Medizinaluntersuchungsamt in Danzig stattfand, ergab das Vorhandensein von Paratyphus B-Bazillen.

Unsere weiteren Mitteilungen betreffen nur Erkrankte der ersten Gruppe.

Es ließ sich feststellen, daß der Fleischermeister H. aus L. eine Kuh notgeschlachtet hatte, die nach dem Kalben an Gebärmuttervorfall und Euterentzündung erkrankt war. Der behandelnde und darauf auch fleischbeschauende Tierarzt soll das Fleisch nicht beanstandet haben. Eine zweite am 16. Mai notgeschlachtete Kuh, die an Kreuz- und Muskellähme erkrankt gewesen war, soll ebenfalls durch den Kreistierarzt für den Verkehr freigegeben worden sein.

Bei der Nachfrage nach etwaigen in der Familie des Fleischermeisters vorhergegangenen Erkrankungen ergab sich, daß die beiden Söhne, die als Gesellen bei ihm tätig sind, einige Zeit vorher an kurz dauerndem Erbrechen und Durchfall erkrankt gewesen waren. Es sei hier gleich mitgeteilt, daß ein Zusammenhang dieser Erkrankungen mit der Fleischvergiftungsepidemie nicht festgestellt werden konnte. Die etwa 2 Monate später vorgenommene Untersuchung des Blutserums des Fleischermeisters und seiner beiden Söhne ergab keinerlei Agglutination, selbst bei einer Konzentration von 1:20, weder den bekannten Paratyphus B- und Enteritis Gärtner-Bazillen, noch der weiter unten zu beschreibenden Varietät gegenüber. Auch die Stuhluntersuchung hatte ein negatives Ergebnis.

Die alsbald im Königl. Medizinaluntersuchungsamt in Danzig bei einer Reihe von Kranken vorgenommenen bakteriologischen Untersuchungen, insbesondere die Prüfung der Sera auf Agglutination mit Typhus-, Dysenterie-, Paratyphus- und Enteritis Gärtner-Bazillen, sind ergebnislos verlaufen. Dieses negative Resultat wurde durch unsere Untersuchungen bestätigt. Auch wir konnten uns im Verlaufe unserer im Anfang Juni vorgenommenen Untersuchungen davon überzeugen, daß die Sera der schwer Erkrankten die Paratyphus B- bzw. Enteritis Gärtner-Bazillen nicht einmal in einer Konzentration von 1:20 bei 2stündigem Aufenthalt im Brutschrank agglutinierten. Da wir ferner feststellten, daß der von uns isolierte Stamm von keinem unserer gewöhnlichen hochwertigen Sera nennenswert agglutiniert wurde, so konnte die bakteriologische Diagnose „Fleischvergiftung" zunächst nicht gestellt werden.

Am 30. Mai gingen uns Leichenteile der Frau We. aus H. im Kreise Elbing zu, die, nachdem sie das Fleisch der notgeschlachteten Kuh am 12. Mai genossen hatte, am 13. Mai erkrankt und am 18. Mai gestorben war. Die Leiche war am 28. Mai auf Anordnung der Königl. Staatsanwaltschaft exhumiert worden. Aus dem Mageninhalt, der Galle, dem Gehirn und der Milz wuchsen auf Drigalski-Conradi-Platten sehr reichlich, aus Milz und Gehirn fast in Reinkultur rein blaue Kolonien, die etwas zarter wie Paratyphus B, fast wie Typhus aussahen und lebhaft bewegliche Bazillen enthielten, die aber weder durch Typhus- und Gärtnerserum, noch durch unsere Paratyphus B-Sera agglutiniert wurden.

Es ist bemerkenswert, daß, trotz des verhältnismäßig langen Aufenthaltes unter der Erde und der vorgeschrittenen Fäulnis, sich bei sorgfältigem



Abglühen der Außenflächen aus dem Innern von Milz und Gehirn die Bazillen fast in Reinkultur gewinnen ließen. Namentlich der Befund im Gehirn bzw. in Blutgefäßen des Gehirns, den wir wiederholt auch bei echten Paratyphus B-Erkrankungen erheben konnten, läßt die bakteriologische Untersuchung des Gehirns in ähnlichen Fällen ratsam erscheinen. Offenbar sind hier die Bedingungen zum Einwuchern fremder Keime besonders ungünstige, so daß die im Verlaufe der Krankheit dort eingedrungenen Erreger sich ungestört vermehren können.

Es fiel mir nun auf, daß die dicht bewachsenen Drigalski-Platten einen charakteristischen aromatischen Geruch erkennen ließen, der mir schon früher öfter an einzelnen paratyphus B-ähnlichen, auf Drigalski-Agar blau wachsenden Stämmen aufgefallen war und der am ehesten mit dem Geruch frischer Äpfel zu vergleichen war. Einen solchen paratyphus B-ähnlichen „Apfelstamm", wie wir ihn zu nennen pflegten, hatte ich im letzten Winter aus dem Darm und in Reinkultur aus dem Herzblut und den inneren Organen eines wegen anderer Versuche in Beobachtung stehenden Affen gezüchtet (Stamm 69). Mit diesem Stamm 69 wie mit drei anderen Stämmen, die zu verschiedener Zeit aus dem Darm von Fällen von Fleischvergiftung gezüchtet waren und die sich kulturell wie Paratyphus B verhielten, ohne mit Paratyphus B-Serum zu agglutinieren, hatten wir uns Sera hergestellt. Von diesen vier Seris zeigten zwei keinerlei Agglutination mit anderen Stämmen, noch wurden die beiden entsprechenden Stämme durch andere Sera agglutiniert. Diese Sera bleiben deshalb hier außer Betracht. Dasjenige Serum hingegen, das wir mit dem aus dem Affen gezüchteten Stamm 69 hergestellt hatten, agglutinierte seinen eigenen Stamm bei einer Verdünnung von 1:5000 und den letzten der erwähnten vier Stämme, nämlich den Stamm „Krefeld", der von einem ätiologisch seinerzeit nicht aufgeklärten Todesfall aus einer Fleischvergiftungsepidemie in Krefeld stammte, und den ich Hrn. Dr. Wankel verdanke, deutlich noch bei einer Verdünnung von 1:2000, während umgekehrt das Serum, das mit dem Stamm Krefeld hergestellt war, und das für den eigenen Stamm einen Agglutinationstiter von 1:2000 hatte, den Stamm 69 nur bis 1:200 agglutinierte. Immerhin legte das Ergebnis den Gedanken nahe, daß der Krefelder Stamm mit dem kulturell völlig gleichen aus dem Affen gezüchteten Stamm nahe zusammengehört. Daß der Krefelder Stamm, der seinerzeit als Erreger der Fleischvergiftung vermutet, aber, wegen seines völlig abweichenden Verhaltens betreffs der Agglutination durch bekannte Sera nicht als solcher erwiesen werden konnte, doch die Ursache der Fleischvergiftung gewesen ist, dafür sprechen wohl die weiter unten mitgeteilten Untersuchungsergebnisse. „Es ergab sich nun, daß das Serum „69" den Stamm We. bis zur Titergrenze 1:5000 agglutinierte.



Die kulturelle Prüfung des Stammes We. zeigte das zunächst überraschende Ergebnis, daß in Neutralrot-Traubenzuckeragar nach 24 Stunden keine Gasbildung und keine Fluoreszenz erkennbar war, und daß die Lackmusmolke rein rot und klar erschien, so daß der Bacillus kulturell dem Typhus nahe zu stehen schien. Wiederholte Kontrollen von den Ausgangsplatten zeigten dasselbe Ergebnis. Nach 48 stündigem Aufenthalt bei 37° C war aber der Neutralrot-Traubenzuckeragar zwar wenig aber deutlich vergoren. Die Lackmusmolkeröhrchen aber blieben rot auch bei weiterer Beobachtung. Als ich aber nunmehr von Schrägagarröhrchen auf Lackmusmolke impfte, war nach 5 Tagen Violettfärbung, nach 6 Tagen Bläuung, nach 7 Tagen Tiefblaufärbung und Kahmhaut erkennbar. Abimpfung hingegen von der roten Lackmusmolke auf andere Lackmusmolkeröhrchen, die mit derselben Stammlösung hergestellt waren, ließ die Mehrzahl derselben auch bei längerer Beobachtung rot, während einzelne umschlugen. Kontrollaussaat auf Platten und Agglutinationsprüfungen ergaben Reinheit aller beimpften Röhrchen. Das Verhalten in Lackmusnutrosemilchzuckerlösung und in Milch entsprach dem Paratyphus B. Die Lackmusnutrose-Traubenzuckerlösung rötete der Bacillus zuerst nur wenig und ließ sie fast klar, später rötete er sie deutlich und erzeugte Fällung und Gasbildung.

Um nun zunächst zu prüfen, ob der isolierte Stamm, dessen Zusammenhang mit der Erkrankung und dem Tode der Frau We. wahrscheinlich schien, auch zu den anderen Erkrankungen derselben Gruppe in Beziehung stand, untersuchte ich zunächst neun Sera von schwer erkrankt Gewesenen auf ihr Agglutinationsvermögen gegenüber diesem Stamm.

Widal:	Frau R.	Frau K.	Schulm. K.	Sohn K.	Elfriede K.	Heinrich W.	Jacob F.	Henriette B.	Carl B.
1:20	+ + +	+ + +	+	+ +	+ +	+ + +	+ +	+ +	+ +
1:50	+ +	+ +	+	+	+	+ +	+	+ +	+
1:100	+	+ +	+	+	+	+ +	±	+ +	±
1:200	±	+		±	+	+ +			
1:300		+				+			
1:400						+			

Prüfung: 2 Stunden bei 37°, dann Ablesung des Resultats, nochmalige Kontrolle nach 20stündigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur.

+++ bedeutet sehr starke, ++ starke, + deutliche Agglutination bei Betrachtung mit bloßem Auge. ± deutliche Agglutination bei Betrachtung mit Lupe.

Einsaat von einer Öse Kultur in 1 ccm der betreffenden Verdünnung.

Bemerkenswert ist, daß keines der Sera mit Enteritis Gärtner-Bazillen Agglutinationen gab; einige derjenigen, die besonders starke Agglutinine gegenüber dem isolierten Bacillus aufwiesen, wie Heinrich W. und Henriette B., agglutinierten Paratyphus B-Bazillen noch bei 1:20, während sie bei 1:50, wie alle anderen auch schon bei 1:20, negativ waren. Danach konnte kaum mehr daran gezweifelt werden, daß die während der Fleischvergiftungsepidemie aufgetretenen Erkrankungen, die auf den Genuß des angeschuldigten Fleisches zurückgeführt werden mußten, mit dem Todesfall zusammengehörten, und daß Bazillen, wie sie aus der Leiche isoliert worden waren, die Ursache bildeten.

Mit den übersandten Leichenteilen wurden ferner Fütterungsversuche an je 5 Ratten und 5 Mäusen vorgenommen. Während die Ratten sämtlich gesund blieben, starben von 5 Mäusen 4, und zwar nach 7, 8, 14, 16 Tagen; eine Maus blieb gesund. Bei den gestorbenen Mäusen wurde eine mehr oder weniger deutliche Gefäßinjektion der Serosa des Darms und Entzündung der Darmschleimhaut beobachtet; aus Herz, Leber, Milz konnten in allen 4 Fällen die beschriebenen Bazillen in Reinkultur gezüchtet werden. Spätere Fütterungsversuche mit dem zwischendurch wiederholt über Agar geschickten Originalstamm ließen keine starke Pathogenität für Mäuse erkennen; nur einige Tiere starben mit Bazillen in den inneren Organen, die Mehrzahl blieb gesund.

Wir zogen nun eine ganze Reihe von Seris der Paratyphusgruppe, die uns vom Kaiserl. Gesundheitsamt und vom Hygienischen Untersuchungsamt der Stadt Berlin gütigst zur Verfügung gestellt wurden, zur Prüfung heran, und fanden, daß das Voldagsen-Kaninchenserum, das mit einem besonderen von schweinepestkranken Schweinen stammenden Bacillus, dem Bacillus Voldagsen-Dammann, (vgl. die Arbeiten von Händel und Gildemeister) hergestellt ist, unseren Stamm bis zur Titerhöhe agglutinierte. Auch ein anderes Serum, das mit dem gleichfalls von schweinpestkranken Schweinen isolierten Bacillus Glässer im Kaiserlichen Gesundheitsamt hergestellt war, agglutinierte unseren Stamm gleichfalls bis zur angegebenen Titergrenze (1 : 1000), während ein Pestifer-Kaninchenserum des Gesundheitsamtes mit dem Titer 1:3000, das mit einem der unten näher besprochenen, für Paratyphus B-Sera nicht agglutinablen Suipestiferstämme hergestellt war, unseren Stamm We. anfangs nur 1:800 agglutinierte. Später änderte sich das Verhalten, wovon noch die Rede sein wird. Ein Paratyphus B-Kaninchenserum aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt (Titer 1:20000) zeigte ebensowenig wie unser Paratyphus B-Serum einen höheren Agglutinationswert



als 1:100. Die mit atypischen, kulturell dem Paratyphus B ähnlichen Stämmen verschiedener Herkunft hergestellten Sera aus dem Untersuchungsamt der Stadt Berlin zeigten keine Wirkung. Besonders bemerkenswert ist aber die Prüfung eines Paratyphus B-Eselserum aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt mit dem Titer 1:5000. Der Esel ist zuerst lange Zeit mit einer von einem schweinepestkranken Schwein stammenden Kultur, weiterhin mit einem Paratyphus B-Stamm behandelt worden. Dieses Serum agglutinierte unseren Stamm deutlich — wenn auch in stärkeren Verdünnungen nur schwach — bis zum Titer, alle übrigen eigenen und fremden Sera aus der Typhus-Paratyphus-Enderitis-Gruppe zeigten dagegen, wie erwähnt, keinerlei Wirkung. Die vorstehend mitgeteilten Prüfungen des kulturellen und agglutinatorischen Verhaltens des aus der Leiche gezüchteten Stammes We., dessen ursächlicher Zusammenhang mit der Fleischvergiftungsepidemie durch Prüfung der Patientensera erwiesen war, hatten also ergeben, daß der Bacillus identisch war mit dem von Dammann als Bacillus Suipestifer Voldagsen bezeichneten, ebenso wie mit dem Bacillus Typhisuis von Glässer. Bei menschlichen Fleischvergiftungen sind diese Bazillen unseres Wissens noch nicht isoliert worden. Freilich erscheint es uns sehr wahrscheinlich, daß auch andere Untersucher, die bei menschlichen Erkrankungen atypische Paratyphus B-Stämme fanden, diese beschriebenen oder ähnliche Stämme in Händen hatten, da wir es ja bei den von Dammann und Glässer beschriebenen Bazillen nach Händel und Gildemeister mit anscheinend in ihrem biologischen Verhalten recht labilen Stämmen zu tun haben. So sei beispielsweise erwähnt, daß in einem Fall von kontinuierlichem typhusähnlichen Fieber, das mit wiederholten Darmblutungen verbunden war, Faroy (cit. nach Hübener) aus dem Blute einen Mikroorganismus isolierte, der weder dem Paratyphus A noch Paratyphus B, noch dem Gärtner- noch dem echten Typhusbacillus glich, sondern eine Mittelstellung zwischen Typhus und Paratyphus einnahm. Weitere ähnliche Beobachtungen siehe bei Hübener.

Wir haben nun weiterhin im Laufe dieses Sommers Gelegenheit gehabt, dieselben Bazillen auch aus anderen tödlich verlaufenen Fleischvergiftungen, die dem Institut teilweise unter Verdacht der Cholera zugegangen waren, zu züchten. Zwei dieser Fälle, die beide innerhalb weniger Tage tödlich verliefen, stammten aus Brandenburg a. H.

Der eine Verstorbene, Be., erkrankte[1], angeblich nach Genuß frischer

[1] Für Überlassung der Berichte und der Krankengeschichte sind wir Hrn. Kreisarzt, Geh. Med.-Rat. Dr. Prawitz, und dem dirigierenden Arzt des Krankenhauses Brandenburg a/H., Hrn. Sanitätsrat Appel, sowie der Medizinalpraktikantin, Frl. Dora Gerson, zu Dank verpflichtet.



Leberwurst am 25. Mai mit Leibschmerzen, Erbrechen, Durchfällen; wegen zunehmender Krankheitserscheinungen erfolgte am 31. Mai Aufnahme in das Krankenhaus. Hier wurden unter heftigen Tenesmen fortwährend kleinere und größere Mengen einer wässerigen, vollständig farblosen, faulig riechenden Flüssigkeit entleert, die graue und weiße Flocken enthielt. Unter Klagen über heftige Muskelschmerzen, besonders in den Waden, erfolgte zunehmender Verfall, die fortwährenden Entleerungen enthielten weiterhin blutige Beimengungen und bildeten schließlich rein blutige Massen. In der Nacht vom 1. zum 2. Juni erfolgte der Tod.

Die Darmschlingen, die dem Institut wegen Choleraverdacht zugingen, zeigten eine z. T. lebhaft rote, z. T. düster blaurote Injektion der Serosa, die ganze Darmschleimhaut erschien tiefdunkelrot geschwollen mit zahlreichen punktförmigen Blutungen; spärlicher, dünnflüssiger, blutig gefärbter Inhalt. Der Dickdarm zeigte weniger starke Veränderung. Aus den Darmschlingen wurden, während der Choleraverdacht sich nicht bestätigte, fast in Reinkultur auf Drigalski-Agar rein blaue Kolonien gezüchtet, die aus lebhaft beweglichen Stäbchen bestanden und bei weiterer kultureller und serologischer Prüfung sich genau wie der Stamm We. verhielten.

Gleichfalls in Brandenburg a. H., erkrankte am 29. Mai ein Arbeiter Kr., der in derselben Straße wie Be. wohnte, aber keinen Verkehr mit ihm gehabt haben soll. Der Tod trat unter ähnlichen Erscheinungen wie bei Be. am 2. Juni ein. Auch hier konnten aus dem die gleichen pathologisch-anatomischen Veränderungen bietenden Darm in großer Zahl, aus dem eingesandten Blut in Reinkultur dieselben Bazillen gezüchtet werden.

Die epidemiologischen Nachforschungen haben leider zu keinem sicheren Ergebnis geführt, insbesondere konnten in der angeschuldigten Leberwurst und den belegten Brotschnitten, die zur Untersuchung eingesandt wurden, weder durch Kultur- noch durch Fütterungsversuche bei Mäusen pathogene Keime nachgewiesen werden. Auch Erkrankungen, die mit den beiden Todesfällen in unmittelbarem Zusammenhang standen, wurden nicht beobachtet. Aber es verdient erwähnt zu werden, daß nach Angaben mehrerer Brandenburger Ärzte Erkrankungen an Darmkatarrhen und Brechdurchfällen in der fraglichen Zeit vielfach z. T. auch bei Erwachsenen, und zwar mehr als sonst, in dieser Jahreszeit vorgekommen waren.

Einen vierten gleichfalls tödlichen Fall konnte ich fast zur selben Zeit in Berlin auf die Bazillen des Voldagsen-Typhus zurückführen.

Es handelte sich um einen Dr. F., der am 1. Juni zunächst leicht erkrankt war; am 3. Juni trat Verschlimmerung der Symptome, die auf eine schwere Darmerkrankung schließen ließen, ein, so daß die Dejekte von dem behandelnden Arzt mit dem Verdacht auf Cholera oder Typhus



dem Institut zur Untersuchung zugesandt wurden. Bereits am 6. Juni erfolgte der Tod. Epidemiologisch ließ sich hier nichts feststellen, zumal der Betreffende, bereits leicht, vielleicht aus anderen Ursachen, erkrankt, eine Reise nach Süddeutschland angetreten hatte, von der er dann, schwer erkrankt, sofort zurückkehren mußte. Auch in diesem Fall waren aus dem Stuhl dieselben Bazillen in sehr großer Zahl zu züchten.

Es wurde bereits oben erwähnt, daß die aus dem Fall We. gezüchteten Bazillen bei weiteren Prüfungen eigentümliche Schwankungen ihres kulturellen Verhaltens erkennen ließen. Dasselbe war bei den aus den anderen drei Fällen isolierten Bazillen der Fall. In Lackmusmolke wuchsen sämtliche 4 Stämme zunächst rein rot, und blieben dies auch bei dreitägiger Beobachtung, dann ließ sich in den nächsten Tagen bei einzelnen der beimpften Röhrchen der für Paratyphus B charakteristische Umschlag in violett und blau unter Kahmhautbildung feststellen, aber merkwürdigerweise nicht gleichzeitig und nicht bei allen beimpften Röhrchen. So z. B. blieben einige Lackmusmolkeröhrchen, die mit Stamm Kr. beimpft waren, bei vierwöchentlichem Aufenthalt im Brutschrank rein rot, andere nahmen eine tiefbordeauxrote Färbung an und wieder andere, die von mehrfach über Agar geschickten Kulturen stammten, ließen nach 2 bis 7 Tagen Umschlag in blau und Kahmhautbildung erkennen. Zu allen Versuchen wurde Lackmusmolke derselben Füllung verwendet. Ebenso wechselnd war das Verhalten gegenüber Neutralrot-Traubenzuckeragar: Nach 24 Stunden war z. B. bei Stamm Dr. F. nichts von Vergärung oder Fluoreszenz zu bemerken; nach wiederholten Überimpfungen aber traten die bekannten Veränderungen schon nach 24 Stunden ein. Ähnliche Veränderungen zeigte der Stamm Be.

Die gleichen eigentümlichen Schwankungen waren in Hetsch' Mannitlösung beobachten. Der frische We.-Stamm ließ dieselbe dauernd blau klar, so daß wir uns erst durch Abimpfung überzeugen mußten; daß überhaupt Wachstum eingetreten war; bei späteren Abimpfungen von Agarkulturen aber trat Rotfärbung, Trübung, schließlich Fällung und Gasbildung auf, und zwar konnten wir durch Abimpfung von den alten, im Eisschrank aufbewahrten Reinkulturen und von den Passage-Agarröhrchen gleichzeitig nebeneinander das wechselnde Verhalten demonstrieren, so daß man kaum glauben mochte, denselben Stamm vor sich zu haben. In Hetsch' Maltoselösung trat zuerst nur Rötung, keine Trübung oder Gasbildung, auch bei vier Wochen langer Beoachtung auf; weiterhin, d. h. nach Agarpassagen, war typische Rötung, Fällung und Gasbildung zu konstatieren.

In den Löfflerschen Grünlösungen verhielten sich die Stämme, abgesehen von geringen nach 48 Stunden sich ausgleichenden Differenzen völlig wie Paratyphus B.



Ebensolche Schwankungen, wie sie das kulturelle Verhalten bot, zeigten auch die agglutinatorischen Verhältnisse. Sämtliche Stämme agglutinierten von Anfang an mit unserem oben erwähnten Serum 69 und mit Voldagsen- und Glässer-Serum bis zur Titergrenze, bzw. fast bis zu derselben. Dieses Verhalten hat sich auch bei weiteren Untersuchungen nicht geändert. Auch die völlige Unbeeinflußbarkeit durch Gärtner-Sera ist konstant geblieben. Ungleichmäßig hingegen war das Verhalten der vier Stämme gegenüber den verschiedenen Paratyphus B-Seris.

Durch Paratyphus B-Serum des Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ (Titer 1:5000) wurde kein Stamm in einer stärkeren Verdünnung als 1:200 beeinflußt, ebensowenig durch Paratyphus B-Kaninchenserum aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.

Durch das Pestifer-Kaninchenserum aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt Titer 1:3000 wurde Stamm We. erst nur bei 1:800, später auch 1:3200 agglutiniert, Stamm Be. erst nur bei 1:400, später bei 1:1600, Stamm Kr. ebenfalls nur bei 1:400; eine nennenswerte Änderung war hier bis jetzt nicht zu konstatieren.

Durch Paratyphus B-Eselserum (Titer 1:5000) aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt wurden die Stämme We. und Be. noch bei 1:6400, Stamm Kr. hingegen bis 1:1600, Stamm Dr. F. ebenfalls bis 1:1600 agglutiniert. Dieses bereits oben erwähnte Eselserum hat sich also am meisten brauchbar für diese atypischen Stämme erwiesen, zumal nach wiederholten Überimpfungen alle 4 Stämme durch dieses Serum bis zur Titergrenze schwach aber deutlich agglutiniert wurden. Der aus dem Affen gezüchtete Stamm 69 wurde durch dies Eselserum bis 1:1000 deutlich, schwach bis 1:2000 agglutiniert.

Die im Vorstehenden mitgeteilten kulturellen und serologischen Eigenschaften der isolierten Stämme mit ihrem eigenartigen wechselnden Verhalten stimmen nun durchaus mit den von Händel und Gildemeister festgestellten Besonderheiten des sogenanten Bacillus Typhi suis von Glässer und des Bacillus suipestifer Voldagsen überein. Die Autoren konnten feststellen, daß, während der Bacillus Voldagsen ursprünglich auf allen Nährböden wie Typhus wuchs, er später in Traubenzuckerbouillon Gas bildete und Neutralrotagar aufhellte; das Wachstum in Lackmusmolke blieb lange Zeit unverändert typhusähnlich, zuletzt war aber auch hier Änderung des Verhaltens zu beobachten. Hand in Hand mit den Abweichungen in seinen kulturellen Eigenschaften machte sich auch eine Änderung in dem biologischen Verhalten des Bacillus geltend, indem er nun auch von Paratyphusseris agglutiniert wurde, was ursprünglich nicht der Fall war. Für die kulturelle Prüfung empfehlen Händel und Gildemeister insbesondere die Hetsch-Lösung; B-Voldagsen und Glässer lassen dieselbe



unverändert, während Pestifer- und Paratyphus B-Stämme Rötung, Ausfällung und Gasbildung bewirkten. Dies traf nach unseren oben mitgeteilten Beobachtungen für den Stamm We. zu, aber nur anfangs; weiterhin trat auch hier Änderung nach der Richtung des Paratyphus B hin ein.

Außer den beiden Voldagsen- und Glässertypen wurden im Kaiserl. Gesundheitsamt von einigen an Schweinepest eingegangenen oder notgeschlachteten Schweinen paratyphus B-ähnliche Stämme isoliert, die weder von Paratyphus B-Serum noch von Gärtner-Serum agglutiniert wurden, aber von Voldagsen- und Glässer-Serum. Ein mit diesem Paratyphus B gleichen, aber für Paratyphus B-Serum inagglutinablen Stämmen hergestelltes Serum verhielt sich ebenso wie Voldagsen- und Glässer-Serum: es agglutinierte außer den homologen Kulturen, auch Glässer- und Voldagsen-, sowie Pestifer-Stämme, dagegen nicht oder doch nur relativ schwach vom Menschen stammende Paratyphus B-Bazillen. (Händel und Gildemeister, Teodorascu.) Dies stimmt völlig mit unseren Beobachtungen hinsichtlich der Wirkung des Serums 69 überein, das mit dem aus dem Affen gezüchteten Stamm 69 hergestellt worden war. Paratyphus B-Stämme wurden durch dieses Serum gar nicht, die oben beschriebenen Fleischvergifter aber bis zur Titergrenze beeinflußt.

Bei diesen Prüfungen konnte ich die nach Sobernheims und Seligmanns Mitteilungen nunmehr von verschiedenen Seiten festgestellten Änderungen des agglutinatorischen Verhaltens älterer Stämme beobachten, wobei ein Stamm seine Agglutinierbarkeit durch ein Serum einbüßte, während er sie gleichzeitig für ein anderes gewann.

Stamm:	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:8000	1:10 000	Sera
Bukatz	+	+	+	—	—	—	—	—	Para B: I. f. Inf.
	++	+	+	±	—	—	—	—	Voldagsen
	++	++	+	+	+	+	+	+	Para B: K. Ges.-A.
Möllers	+++	+++	++	++	++	+	+	+	Para B: I. f. Inf.
	—	—	—	—	—	—	—	—	Voldagsen
	±	—	—	—	—	—	—	—	Para B: K. Ges.-A.
Kückelhahn	+++	+++	++	++	+	+	+	+	Para B: I. f. Inf.
	++	+	+	+	±	—	—	—	Voldagsen
	—	—	—	—	—	—	—	—	Para B: K. Ges.-A.
We.	±	—	—	—	—	—	—	—	Para B: I. f. Inf.
	+++	+++	+++	++	++	++	+		Voldagsen
	+	±	—	—	—	—	—	—	Para B: K. Ges.-A.



Ich greife drei von mir gezüchtete Paratyphus B-Stämme heraus, die früher von unserem B-Serum stets bis zur Titergrenze agglutiniert wurden, und stelle dazu den Stamm We. (Vgl. vorstehende Tabelle.)

Wir sehen, wie hier Stamm Bukatz und Kückelhahn in mäßigen Grenzen auch durch Voldagsen-Serum beeinflußt werden; Stamm Bukatz hat dabei seine Beeinflußbarkeit durch unser Serum stark eingebüßt, wird dagegen durch Paratyphus B-Kaninchenserum aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt bis zur Titergrenze agglutiniert, während der Stamm Möllers nur durch unser Paratyphus B-Kaninchenserum, der Stamm We. nur durch Voldagsen-Serum nennenswert beeinflußt wird.

Wenn neuere Untersuchungen unsere Kenntnisse bezüglich der Variabilität der Mikroorganismen in mancher Hinsicht erweitert haben, so haben sie insbesondere gezeigt, daß wir in der großen Gruppe der Fleischvergifter eine besonders variable Gruppe erblicken müssen. Wie Trommsdorff schon 1905 zeigen konnte, liefert die Agglutinationsprüfung behufs Differenzierung der Bakteriengruppe: Mäusetyphus, Fleischvergifter von Typus Enteritis-Gärtner, Suipestifer, Paratyphus Typus B, Psittacosis höchst unsichere Resultate, Erfahrungen die er neuerdings bei einer schweren Fleischvergiftungsepidemie in England, die den Genuß von infizierten Schweinefleischpasteten zur Ursache hatte, bestätigen konnte. Auch die eigenartigen Änderungen in der Agglutinabilität, die nicht allen gleichartigen Seris gegenüber in gleicher Weise stattfanden, konnte er beobachten. Es sei hier nochmals an die Sobernheim-Seligmannschen Arbeiten erinnert, die die weitgehendsten Schwankungen der Agglutinabilität an zahlreichen Stämmen nachwiesen. Von den beträchtlichen kulturellen Änderungen war oben die Rede, und es scheint, als ob wir in dem Voldagsentypus wiederum eine besonders variable Form der Paratyphus B-Gruppe vor uns haben: Uhlenhuth, Händel und Gildemeister kommen in Würdigung der beobachteten Umwandlungen des Bacillus zu dem Schluß, „daß sich sonach bei dem Bacillus Voldagsen eine biologische Umwandlung nach der Richtung hin vollzogen hat, daß diese Kultur jetzt ein Bindeglied darstellt, welches abgesehen von dem Bacillus Gärtner zu allen hier in Betracht kommenden Stämmen der Glässer-Gruppe, der Paratyphus B-Gruppe und der Gruppe der für Paratyphusserum inagglutinablen Paratyphus B gleichen Stämmen in engen serologischen Beziehungen steht und auch in kultureller Hinsicht Übergänge von dem einen zum anderen Typus aufweist".

Wir haben weiterhin die beschriebenen Stämme auf Bouillon verbracht und in der Weise wie es Baerthlein angegeben hat, zu verschiedenen Zeiten auf Agarplatten abgeimpft und hierbei verschiedene



Wuchsformen feststellen können, die weiterhin konstant blieben, und die auch bedeutende morphologische Differenzen erkennen ließen. So z. B. ließ sich eine Form herauszüchten, die auf Agar eigentümlich zackige Kolonien mit gerippter Oberfläche bildete, und bei Verimpfung auf Bouillon diese unter Bildung eines Bodensatzes klar ließ; diese Bazillen waren außerordentlich groß, bildeten lange Fäden und waren fast unbeweglich.

Nennenswerte agglutinatorische Differenzen gegenüber den in gewohnter Weise über Agar geschickten Stämmen ließen sich in diesem Falle bis jetzt nicht nachweisen. Auf diese Verhältnisse der experimentellen Umwandlung bzw. der Herauszüchtung stark abweichender Formen wird im Zusammenhang mit denselben Prozessen auch bei anderen Bakterien an anderer Stelle eingegangen werden.

Der Zusammenhang der oben beschriebenen Fleischvergiftungen, die wir auf Bazillen der Voldagsengruppe zurückführen, mit dem Genuß des Fleisches notgeschlachteter Tiere konnte in der Elbinger Epidemie epidemiologisch sicher gestellt werden, wenn es auch leider nicht mehr möglich war, Fleisch zur Untersuchung zu erhalten, und durch den Nachweis der fraglichen Bazillen die Kette zu schließen. Immerhin bleibt es bemerkenswert, daß die seuchenpolizeilichen Ermittelungen mit aller Sicherheit nicht auf notgeschlachtete Schweine, bei denen ja die Glässer- und Voldagsenbazillen gezüchtet wurden, zurückführten, sondern auf Rinder. Die von Dammann behauptete hohe Infektiosität des Voldagsentypus bei der experimentellen Infektion junger Schweine konnte von Händel und Gildemeister bestätigt werden. Bei Rindern sind unseres Wissens diese Bazillen als Krankheitserreger noch nicht nachgewiesen worden.

Jedenfalls sprechen unsere hier mitgeteilten Erfahrungen dafür, daß wir noch mehr als bisher auf atypische Fleischvergifter achten müssen, und es erscheint bei den bedeutenden Schwankungen der Bazillen der Paratyphusgruppe auch hinsichtlich ihres agglutinatorischen Verhaltens wohl geraten, polyvalente Paratyphussera zur Diagnose zu benutzen, daneben aber andere mehr spezifische Sera zur Aufdeckung des epidemiologischen Zusammenhanges verschiedener Erkrankungen zur Verfügung zu haben. Vielleicht dürften Esel, wofür unsere oben erwähnten Erfahrungen mit dem Paratyphus B-Eselserum des Kaiserl. Gesundheitsamts — und ähnliche mit Ruhr-Eselserum — sprechen, möglicherweise auch Pferde, zur Herstellung übergreifender agglutinierender Sera besonders geeignet sein.

In diesen Bazillen der Voldagsengruppe, die früher aus schweinepestkranken Schweinen und jetzt auch aus den Menschen isoliert werden



konnten, haben wir erstaunlich labile Mikroorganismen vor uns, deren Studium nicht nur unsere Anschauungen über die Variabilität der Mikroorganismen zu fördern geeignet ist, sondern, wie die mitgeteilten Beobachtungen zeigen, auch für praktisch diagnostische Fragen von Bedeutung sein kann.

Literatur-Verzeichnis.

1. Dammann u. Stedefeder, Untersuchungen über Schweinepest. *Archiv für Tierheilkunde.* 1910. Nr. 36. S. 432.

2. K. Glässer, Studie über die Ätiologie der deutschen Schweinepest. *Deutsche tierärztl. Wochenschrift.* 1907. Nr. 44. S. 617. — 1908. Nr. 40 u. 41.

3. Händel u. Gildemeister, Über die Beziehungen des Bacillus Voldagsen zur Schweinepest. *Vorträge,* gehalten auf der V. und VI. Tagung der Mikrobiolog. Vereinigung. 1911 u. 1912.

4. Sobernheim u. Seligmann, Beiträge zur Biologie der Enteritisbakterien. *Zeitschrift f. Immunitätsforschung.* 1910. Bd. VI. S. 401.

5. Dieselben, Weitere Untersuchungen usw. *Ebenda.* 1910. Bd. VII. S. 342.

6. Teodorascu, *Vortrag in der Mikrobiolog. Vereinigung.* 1912.

7. Trommsdorff, Über den Mäusetyphusbacillus und seine Verwandten. *Archiv f. Hygiene.* 1906. Bd. LV. S. 279.

8. R. Trommsdorff u. L. Rajchman, Zur Frage der Differenzierung von Enteritis- und Paratyphus B-Bakterien. *Zeitschrift für Immunitätsforschung.* 1911. Bd. IX. S. 61.

9. Uhlenhuth, Experimentelle Untersuchungen über die Schweinepest. *Centralblatt f. Bakteriologie.* 1912. Bd. LXIV. S. 151.



Über den Diplococcus pneumoniae und die Pathogenese der croupösen Pneumonie.

Von

Prof. **R. P. v. Calcar**
in Leiden.

Bei seinen Untersuchungen über das Wesen der Lyssa fand Pasteur im Speichel eines an Hundswut gestorbenen Kindes einen Mikroorganismus, der für verschiedene Tiere ein hohes Maß von Infektiosität besaß. Namentlich Mäuse gingen schnell zugrunde, während sie dabei das Bild einer akuten Sepsis zeigten. In ihrem Blute fand Pasteur Mikroorganismen, welche die etwas gestreckte Kokkenform hatten, und die von einem hellen Hofe umgeben waren. Dieser helle Hof wurde von Pasteur für eine kapselartige Hülle angesehen und konnte von einer hellen Umhüllung dieser Mikroorganismen als Äußerung von Brechungserscheinungen unterschieden werden. Wiewohl Pasteur nach dem bereits von Galtier über die Lyssa Festgestellten keinen direkten Zusammenhang suchte zwischen diesen Mikroorganismen und dem Erzeuger der Hundswut, konnte er doch die Bedeutung dieses Mikroorganismus für die Rabies nicht ganz und gar in Abrede stellen, um so mehr, da es nicht gelang, denselben Prozeß mit dem Speichel gesunder Tiere hervorzurufen oder durch subkutane Impfung von Kaninchen mit dem Mundinhalte des Menschen, die an irgend einer beliebigen Krankheit gestorben waren.

Diese vorläufigen Untersuchungen Pasteurs wurden von Sternberg weiter durchgeführt, der den Prozeß der sogenannten Sputumseptikämie nach der Injektion von Speichel aus gesunden Munden auftreten sah. Sein Material rührte, im Gegensatz zu Pasteur, vom lebenden Menschen her. Zu gleicher Zeit stellte Klaxton fest, daß namentlich das Mundsekret tropischer Neger in hohem Grade virulent ist. Sternberg, der



bereits nachweisen konnte, daß die Virulenz des Inhaltes verschiedener Munde sehr stark divergierte, fand überdies, daß eine subkutane Injektion pneumonischen Sputums bei Tieren, die empfindlich sind gegen den infektiösen Inhalt der Mundhöhle, unvermeidlich das Krankheitsbild der Septikämie hervorrief, und dieses Krankheitsbild unterschied sich nicht von dem der von Pasteur und ihm beschriebenen Sputumseptikämie.

Griffinini, Cambria und andere hatten in bezug auf das pneumonische Sputum dasselbe festgestellt. In einer noch immer sehr lesenswerten Schrift „The human mounth as a locus of infection" hat Miller das Wesen der Sputumseptikämie in einer ausführlichen Weise behandelt. Er injizierte eine große Anzahl Mäuse mit dem Inhalte verschiedener Mundhöhlen und sah, daß weitaus der größte Teil dieser Tiere nach dem Auftreten des Mikrococcus der Sputumseptikämie im Blute zugrunde ging. Ein einzelnes Mal wurde der Mikrococcus tetragenus angetroffen oder, wie Miller ihn nennt, der Bacillus buccalus septicus als ursächlicher Mikroorganismus nachgewiesen. Vor allem wurde auch von Miller wieder gefunden, daß die Virulenz des Inhaltes der verschiedenen Mundhöhlen enorm divergiert. Manche Tiere gingen bereits innerhalb 15 Stunden zugrunde, bei anderen dauerte es Tage, bevor die Septikämie auftrat, noch andere blieben vollkommen gefund.

Fränkel und gleichzeitig mit ihm Weichselbaum fanden, daß der Diplococcus pneumoniae in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle als Ursache der kruppösen Pneumonie betrachtet werden muß, und in jeder Hinsicht mit dem Mikrococcus der Septikämie identisch ist. Außer dem Bacillus pneumonie können noch verschiedene andere Mikroorganismen das Krankheitsbild der croupösen Pneumonie hervorrufen.

Der Diplococcus pneumoniae ist denn auch, wie gesagt, ein ziemlich ständiger Bewohner der meisten Mundhöhlen; kann man ihn nicht durch das Tierexperiment nachweisen, so gelingt es doch noch wiederholt, den Mikroorganismus durch eine genaue kulturelle Untersuchung in Reinkultur zu erhalten. Seine Hauptkennzeichen sind die folgenden:

Bei dem empfindlichen Versuchstier wird er in Kapseln angetroffen; verschiedene Exemplare haben die Form einer Lanzette oder Kerzenflamme. Bei der kulturellen Untersuchung geht diese typische Form, mit Ausnahme der flüssigen serumhaltigen Nährböden, direkt zugrunde, und der Mikroorganismus zeigt sich als ein vorzüglich polymorpher Mikroorganismus. Seine Pathogenität, die bei direkter Überimpfung von Tier auf Tier eine sehr große ist, geht auf künstlichen Nährböden äußerst leicht verloren. Auf Glyzerinagar und auf festen, serumhaltigen Nährböden wachsen die Mikroben als eine fast nicht sichtbare Kultur, die nach ihrem Äußeren einigermaßen an Tautropfen erinnert.



Noch immer ist das Wesen, die Pathogenese der croupösen Pneumonie nicht vollständig erklärt, noch immer weiß man nicht, warum Mikroorganismen, die bei fast jedem Individuum an der Oberfläche der Schleimhäute angetroffen werden, bei dem einen Individuum zu einem so ernsten Krankheitsbilde wie dem der croupösen Pneumonie Veranlassung geben, und bei weitaus den meisten Individuen dagegen sich während des ganzen Lebens als unschädliche Saprophyten betragen. Überdies ist es noch immer nicht bekannt, auf welche Weise diese Mikroorganismen von der Mundhöhle aus in die Lungen kommen und warum sie daselbst die Veranlassung zum Auftreten eines Prozesses werden können, der große Neigung zeigt, sich auf einen der Lungenlappen zu beschränken.

In der Mundhöhle werden außer dem Diplococcus pneumoniae eine ganze Anzahl anderer züchtbarer oder nicht züchtbarer Mikroorganismen, eine ganze Anzahl pathogener und nicht pathogener Mikroorganismen gefunden, und noch immer ist es eine unerklärliche Tatsache, warum der Diplococcus pneumoniae bei seiner großen Empfindlichkeit gegenüber schädlichen Einflüssen sich während des ganzen Lebens in der Mundhöhle des Menschen zu halten weiß.

Die Pathogenese der croupösen Pneumonie wird erst dann erklärt sein, wenn man mit Sicherheit weiß, auf welchem Wege die krankheitserregenden Mikroorganismen in die Lungen kommen, und welche Momente dabei maßgebend sind, daß diese Keime sich nicht allein in der Mundhöhle zu halten wissen, sondern auch, daß sie so plötzlich ihre Virulenz steigern können.

Wie bekannt, können Mikroorganismen an der Oberfläche der Schleimhäute der Mundhöhle diese Oberfläche auf dreierlei Weise verlassen:

1. Sie können durch Aspiration oder Inhalation bis in die tieferen Luftwege hinuntergehen;

2. sie können direkt in die Blutbahn übergehen, und

3. sie können auf aktivem oder passivem Wege in die Lymphbahn durchdringen, um so schließlich direkt von hier aus oder auch wohl auf dem Wege der Blutbahn den Organismus zu infizieren.

Die hämatogene Infektion ist eine Funktion der Mikroorganismen selbst. Wie bei diesen Keimen kann auch bei dem Diplococcus pneumoniae nachgewiesen werden, wie er von der Oberfläche der Schleimhäute bis in die Blutbahn durchzudringen vermag, sei es, daß dies Durchdringen auf eine für uns an der Eingangspforte nicht wahrnehmbare Weise, sei es, daß es auf dem Wege der infektiösen Thrombose geschieht. In beiden Fällen jedoch hat man es mit virulenten Mikroorganismen zu tun. Hämatogene Infektion setzt also bei den Mikroorganismen einen ge-



wissen Grad von Virulenz voraus. Bei der Infektion des Lymphapparates ist es anders. Hier können die Mikroorganismen aktiv eindringen, oder aber, und dies ist in weitaus den meisten Fällen zu beobachten, sie können passiv mit dem Lymphstrom mitgeführt werden. Stöhr hat nachgewiesen, daß durch den fortwährend nach außen gerichteten Lymphozytenstrom in dem lymphatischen Apparat der Nasenrachenhöhle, in dem sogenannten Waldeyerschen Ring, bei jedem Menschen Epitheldefekte geschaffen werden. Solange der Lymphozytenstrom nach der Oberfläche gerichtet bleibt, haben diese Epitheldefekte für den Organismus keine Bedeutung, üben jedoch aktiv chemotaktisch reizende Produkte im Organismus ihren Einfluß auf die Lymphozyten aus, dann wird der Lymphstrom im lymphatischen Apparat umgekehrt, und mit dieser Umkehrung wird zu gleicher Zeit infektiöses Material in das Milieu intérieur eingeführt. Bei einem Pneumothorax, bei einer Osteomyelitis fand Stöhr den lymphatischen Apparat frei von Leukozyten. Es versteht sich wohl von selbst, daß ein negativ chemotaktisch wirkender Reiz, der von den Mikroorganismen ausgeht, an der Oberfläche auf die zelligen Elemente des lymphatischen Apparates des Waldeyerschen Ringes denselben Effekt ausüben kann. Wenn auch in der Regel das Eindringen von Mikroorganismen in das Lymphgefäßsystem von der Oberfläche aus auf passivem Wege geschieht, so bedarf es doch keines Beweises, daß auch aktive Momente, die von dem Mikroorganismus selbst ausgehen, hierbei eine Rolle spielen können.

Bei weitem die meisten Kliniker, namentlich auch Patholog-Anatomen halten an der Meinung fest, daß die Entstehung der croupösen Pneumonie auf dem Wege der Inhalation oder aber auf dem der Aspiration erfolge. Manche jedoch bleiben, vielfach aus klinischen Gründen, hartnäckig bei der Ansicht einer hämatogenen Genese.

Führen wir erst einmal die klinischen Gründe an, die dazu veranlassen, mit größerer Sicherheit an eine hämatogene als an eine bronchogene Genese des Krankheitsbildes zu denken, und untersuchen wir dann, unter welchen Verhältnissen unser Mikroorganismus im Munde lebt; dabei wird sich zeigen, daß diese Verhältnisse, ebenso wie das klinische Krankheitsbild, mehr Recht dazu geben, an ein hämatogenes als an ein bronchogenes Entstehen der croupösen Pneumonie zu denken.

Wenn wir das Krankheitsbild der in Rede stehenden croupösen Pneumonie von seinem Anfang an verfolgen, so sehen wir, daß der Diplococcus pneumoniae namentlich Menschen angreift, bei denen das Moment der Aspiration oder Inhalation durchaus fehlt. Junge, im übrigen gesunde Individuen werden so plötzlich von einer Diplokokkenpneumonie ergriffen,

daß sie den Augenblick des Krankwerdens mit Sicherheit nicht anzugeben vermögen. Dieses Krankwerden geschieht unter Erscheinungen, die wir bei anderen Krankheitsfällen ebenfalls wahrnehmen, bei denen größtenteils eine große Menge infektiösen Materials in die Blutbahn übergeht.

Die croupöse Pneumonie setzt mit einem typischen Schüttelfrost ein. Dieser gleiche Schüttelfrost tritt bei der Malaria in dem Augenblicke auf, da die Merozoiten aus der intrazellulären Morulaform frei werden. Ebenfalls tritt dieser Schüttelfrost auf, wenn bei einer mehr oder weniger forcierten Dilatation einer infizierten Urethra plötzlich große Mengen von Mikroben in die Blutbahn übergehen. Wenn eine Gallensteinkolik mit einem typischen Schüttelfrost beginnt, so wird jeder Kliniker an eine sekundäre Infektion der Gallenblase denken, bei der Mikroben in die Blutbahn übergehen.

Bald nach dem Auftreten dieses Schüttelfrostes entwickeln sich bei dem typischen Pneumoniker in der Regel an den Lippen Herpesbläschen, und in diesen hat man wiederholt Diplokokken gefunden. Das ist jedoch nicht alles. Bei mehreren Krankheitszuständen besteht, im Gegensatz zu dem, was wir bei den meisten Pneumonikern sehen, Gelegenheit im Überfluß zur Inhalation oder aber zur Aspiration. Beim narkotisierten Menschen vor allem werden, wenn nicht vor der Narkose für eine intensive Reinigung der Mundhöhle Sorge getragen wurde, große Mengen infektiösen Materials aspiriert; bei dem Apoplektiker, beim Urämiker, bei dem komatösen Diabetiker oder auch bei einem durch ein Trauma getroffenen Individuum besteht überreichlich Gelegenheit zur Aspiration. Auch hier können wir sehen, wie das Krankheitsbild einer Pneumonie entsteht, doch dieses Krankheitsbild ist in seinem Symptomenkomplex total verschieden von dem der croupösen Pneumonie. Bei der Aspirationspneumonie findet man nicht nur keine Reinkultur von Pneumokokken, sondern wiederholt ein so mangelhaftes Fortwuchern dieser Mikroorganismen, daß sie sogar durch das so empfindliche Tierexperiment nicht mehr nachgewiesen werden können. Hier kein initialer Schüttelfrost als Symptom des Überganges von Mikroben in das Blut, hier keine Herpes, hier ebensowenig ein inkritisches Enden des Fiebers, eines der typischten Symptome des Krankheitsbildes der croupösen Pneumonie. Überall, wo die Aspirationspneumonie beobachtet werden kann, sehen wir ein total anderes Krankheitsbild als dasjenige, das wir bei dem echten Pneumoniker antreffen.

Als Erklärung der Tatsache, daß bei Aspiration ein ganz anderes Krankheitsbild, das der Aspirationspneumonie entsteht, könnte man annehmen, daß gerade dann die Aspirationspneumonie entstehen wird, wenn der Diplococcus pneumoniae — das Tierexperiment lehrt, daß dies wiederholt so der Fall ist — nicht virulent ist. Eine große Anzahl Unter-



suchungen, die von mir im Laufe der letzten Jahre vorgenommen wurden, und bei denen die Virulenz des Mundinhaltes von Individuen bestimmt wurde, bei welchen es aus irgend welchem Grunde zum Auftreten einer Aspirationspneumonie gekommen war, hat mich gelehrt, daß nicht der geringste Zusammenhang besteht zwischen der Avirulenz des Mundinhaltes und dem Auftreten des klinischen Krankheitsbildes der Aspirationspneumonie. Wiederholt habe ich bei solchen Individuen ebenso gut wie bei anderen einen virulenten Pneumokokkenstamm in dem Mundinhalt nachweisen können, und doch hatte Aspiration des Pneumokokken enthaltenden Materials nicht zur Folge, daß das Krankheitsbild der croupösen Pneumonie, wohl aber das der Aspirationspneumonie auftrat. Meines Erachtens geht man nicht zu weit, wenn man — die ganze Biologie des Diplococcus lehrt es — annimmt, daß bei Aspiration infektiösen Materials von der Mundhöhle aus bis in die Lungen unser Mikroorganismus mit seinem geringen Widerstandsvermögen durch die Einwirkung von Produkten zugrunde geht, die von viel resistenteren Mikroben hervorgerufen sind, wie sie in der Mundhöhle ganz sicher vorkommen. Die Anzahl Fälle croupöser Pneumonie, über die ich verfügen konnte, war verhältnismäßig gering; stets jedoch brachte die Untersuchung ans Licht, daß die Mundpneumokokken bei den an croupöser Pneumonie Leidenden immer einen hohen Grad von Virulenz aufwiesen.

Aus klinischen Gründen wird es also mehr als wahrscheinlich, daß die croupöse Pneumonie auf hämatogenem Wege entstehen muß, und zwar deshalb, weil bei dem Entstehen einer echten Aspirations- oder Inhalationspneumonie ein Krankheitsbild auftritt, das in seinen Symptomen total von dem der croupösen Pneumonie differieren kann. Die eigentümliche Lokalisation des croupösen pneumonischen Prozesses wird durch die Annahme einer hämatogenen Genese nicht vollständig erklärt, aber ebensowenig ist es deutlich, weshalb eine infolge einer von uns mit Sicherheit wahrnehmbaren Aspiration entstandene Pneumonie eine so ganz und gar andere Lokalisation zeigt, als die lobäre croupöse Pneumonie.

Wir kommen jetzt zu der Frage, unter welchen Verhältnissen lebt der Diplococcus pneumoniae im Munde eines klinisch gesunden Menschen, und ist es möglich, biologische, morphologische und pathologisch-anatomische Veränderungen dieser Verhältnisse nachzuweisen bei Individuen, welche an croupöser Pneumonie leiden.

Wie schon gesagt, ist eine augenscheinliche Inkongruenz vorhanden zwischen dem fortwährenden Vorkommen eines Diplococcus pneumoniae in der Mundhöhle, der mit anderen Mikroorganismen zusammen lebt, unter denen sich sehr resistente befinden, während die kulturelle Untersuchung lehrt, daß unsere Mikroben zu den sehr wenig resistenten ge-

rechnet werden müssen. Bei der Bestimmung der Virulenz des Mundinhaltes gesunder Individuen — ich hatte Gelegenheit, einige hundert solcher Untersuchungen vorzunehmen — habe ich selten versäumt, ein mikroskopisches Präparat des Inhaltes der Mundhöhle anzufertigen. Wie bekannt, finden die Mikroben in der Mundhöhle verschiedene Produkte, mit denen sie sich nähren können und unter diesen Produkten spielt auch das abgestoßene Epithel eine gewisse Rolle. Es ist mir aufgefallen, daß man vor allem dann positive Resultate bei dem Tierexperiment erzielt, wenn man mikroskopisch in dem Speichel viel abgestoßene Epithelzellen nachweisen kann. Aber überdies lehrt die mikroskopische Untersuchung, daß es namentlich die Pneumokokken und nicht die anderen Mundmikroorganismen sind, welche in den Epithelzellen angetroffen werden. Diese Beobachtungen brachten mich auf die Idee, daß der Diplococcus pneumoniae nicht so sehr ein Bewohner des Inhaltes unserer Mundhöhle sein müsse, nicht so sehr Speichelparasit, sondern daß er in dem Oberflächenepithel vorkommen müsse. Eine sehr einfache Untersuchung bestätigte die Richtigkeit dieser Vermutung. Wenn man mit einer umgebogenen Impfnadel sehr vorsichtig ein wenig von dem Oberflächenepithel der Schleimhaut in der Mundhöhle abkratzt, dies auf einem Objektgläschen ausbreitet und färbt, so sieht man, daß bei jedem Individuum eine Masse Diplokokken in verschiedenen Epithelzellen nachgewiesen werden können. Daß diese Diplokokken sich in bezug auf die verschiedenen Färbemethoden vollständig wie der Diplococcus pneumoniae, Typus Fränkel-Weichselbaum verhalten, bemerkt man ebenfalls deutlich.

Diese verhältnismäßig einfache Untersuchung habe ich einige hundert Male wiederholt, u. a. bei einer großen Anzahl Studenten, welche den praktischen Übungen im Laboratorium beiwohnten und kein einziges Mal ist die Untersuchung negativ ausgefallen.

Bei Untersuchung von Stückchen der Wangenschleimhaut von Patienten, die an den verschiedensten Krankheiten gestorben waren, ergab sich dasselbe Resultat. Stets konnte in der Oberflächenschicht des Epithels der Diplococcus pneumoniae angetroffen werden. Die Schleimhaut des Mundinhaltes von an croupöser Pneumonie Leidenden war ich, wie schon gesagt, nur einige Male imstande zu untersuchen. Immer jedoch zeigte sich auch dabei, daß die Pneumokokken in großer Anzahl auf dem Oberflächen-Schleimhautepithel nachgewiesen werden können, und daß sie überdies einen höheren Grad von Virulenz besaßen, als man unter normalen Verhältnissen anzutreffen gewöhnt ist. Sehr merkwürdig war die Tatsache, daß diese Kokken stets mehr oder weniger Neigung zeigten, Kapseln zu bilden. Nur einmal war ich in der Lage, ein exstirpiertes Schleimhautstückchen eines an croupöser Pneumonie Leidenden zu untersuchen, der

am zweiten Tage infolge Herzschwäche gestorben war; diese Untersuchung ergab jedoch solch merkwürdige Resultate, daß sie vielleicht der Schlüssel zur Lösung der Frage nach der Genese der Pneumonie werden kann.

Während in mikroskopischen Präparaten, die aus der normalen Mundschleimhaut stammten, nur in den Oberflächenepithelzellen Pneumokokken angetroffen werden, fand ich sie hier in den Tiefen der Schleimhaut, konnte also gleichsam den direkten Weg bis in die Blutbahn verfolgen. Die Bedeutung des Diplococcus pneumoniae liegt also in der Tatsache, daß er weniger ein Bewohner des Inhaltes der Mundhöhle, als ein obligater Parasit des Oberflächenepithels ist, daß er die Fähigkeit besitzt, aktiv bis in die Tiefen des Epithels durchzudringen, daß er direkt die Oberflächenschichten der Schleimhaut verlassen kann, um in die Blutbahn durchzudringen.

Noch größer wird diese Wahrscheinlichkeit, wenn man das Tierexperiment zu Hilfe nimmt. Bekanntlich sind verschiedene Tiere, namentlich Mäuse und Kaninchen, sehr empfindlich für den Mikroorganismus der Sputumseptikämie oder den Diplococcus pneumoniae. Injektion einer geringen Menge infektiösen Materials aus dem Mundinhalte, Injektion minimaler Mengen einer virulenten Kultur oder einer sehr geringen Menge croupösen Sputums hat unvermeidlich den Tod durch Septikämie zur Folge. Aber auch durch ein einfaches Experiment kann man bei Tieren nachweisen, daß der Diplococcus pneumoniae imstande ist, die Oberflächenschichten der Schleimhaut zu verlassen und ohne für uns nachweisbare Veränderungen an der Eingangspforte in die Blutbahn überzugehen.

Wenn man bei Kaninchen eine sogenannte Tierysche Schlinge anlegt, bei welcher ein Teil des Darmes ausgeschaltet wird, und in eine solche Schlinge, nachdem man sie zuvor gut mit physiologischer Salzlösung gereinigt hat, eine sehr virulente Kultur des Diplococcus pneumoniae bringt, besser noch, wenn man in eine solche Schlinge direkt kruppöses pneumonisches Sputum einführt, dem man durch mechanische Bearbeitung seine zähe Konsistenz genommen hat, so sieht man in fast allen Fällen die Tiere an Sputumseptikämie zugrunde gehen und wiederholt gelingt es, auf kulturellem Wege schon nach ein paar Stunden den Diplococcus pneumoniae im Blute der mesenteriellen Gefäße nachzuweisen.

Die Untersuchung des Inhaltes der Mundhöhle lehrt also, daß der Diplococcus pneumoniae namentlich dann einen hohen Grad von Virulenz besitzt, wenn er eigentlich abgesondert von den anderen Mikroorganismen auftritt, d. h. also, wenn er innerhalb der Epithelzellen eingeschlossen ist. Überdies geht dieser Mikroorganismus bei der Symbiose mit den anderen Mikroorganismen, wie dies bei der echten Aspirationspneumonie geschieht, infolge seiner großen Labilität schnell zugrunde.



[Aus dem hygienischen Institut zu Bonn.]
(Direktor: Prof. Dr. W. Kruse.)

Über die sogenannte Mutation und die Veränderlichkeit des Gärvermögens bei Bakterien.

Von

Josef Klein.

Auf Anregung und unter Leitung von Prof. Reichenbach wurden die folgenden Untersuchungen über die sogenannte Mutation der Bakterien begonnen und unter Prof. Kruse zu Ende geführt.

Als auf dem Mikrobiologentag 1906 in Berlin M. Neisser die Mitteilung von einem B. coli mutabile machte, da war das Auftreten von „sekundären" Kolonien bei gewissen Bakterien unter bestimmten Umständen schon oft beobachtet und beschrieben worden.

So hatte schon Kruse in Gemeinschaft mit seinen Mitarbeitern die Beobachtung gemacht bei Dysenterie- und Pseudodysenterie-, ferner bei Typhus- und Paratyphusbazillen, daß nach längerem Wachstum in Pferdemilzbouillon neben den gewöhnlichen, mehr gleichmäßig durchsichtigen Kolonien auf Agar und Gelatine stärker gekörnte erschienen, die sich mit Erhaltung dieses Merkmals fortpflanzen ließen. Die Bakterien dieser veränderten Kolonien trübten bei Aussaat in Bouillon dann diese nicht mehr gleichmäßig, wie der ursprüngliche Stamm, sondern wuchsen als Bodensatz und mikroskopisch als kleine Klümpchen. Hier liegen also Bakterien vor, die unter gewissen Bedingungen verändertes Wachstum auf festen und flüssigen Nährböden zeigen und diese neue Eigenschaft weiter vererben.

Von einem ähnlichen Auftreten einer neuen Eigenschaft bei einem B. coli handelt dann die Arbeit von Massini[1], die 1907 aus M. Neissers Laboratorium erschien. Aus dem Stuhl bei einer kurzen fieberlos verlaufenden Gastroenteritis wurde ein Bacterium isoliert, welches auf Endoagar zunächst wie Typhus farblos wuchs und während der beiden ersten Tage keinerlei

[1] **Massini**, *Archiv für Hygiene.* 1907. Bd. LXI.



Besonderheiten bot. Vom 3. Tage ab aber entstanden in den einzelnen Kolonien Knötchen, die anfangs meist gelblich weiß erschienen, sich allmählich aber dunkelrot färbten. Diese Knötchen sind sekundär entstehende Kolonien von Milchzucker zersetzenden Individuen innerhalb der ursprünglichen, Milchzucker nicht zersetzenden Kolonie. Streicht man von einem solchen Knopf eine Endoplatte aus, so erhält man sogleich nur rote Kolonien, die sich wie gewöhnliches B. coli verhalten, d. h. den Milchzucker sofort zersetzen. Verarbeitet man aber eine Kolonie, die noch keine Knötchen zeigt, oder eine knötchenfreie Stelle einer knötchenhaltigen Kolonie zu Endoplatten, so erhält man wieder zunächst farblos wachsende Kolonien, die nach 2 Tagen Knötchen bekommen. Diese Knötchenbildung hervorzurufen war von allen Kohlehydraten, die Massini darauf prüfte, nur der Milchzucker imstande. Auch fand sich unter einer großen Zahl daraufhin untersuchter Stämme aus der Typhus-Coligruppe keiner mehr, der ein ähnliches Verhalten aufwies.

Zur Erklärung der eigentümlichen Erscheinung bei diesem von ihnen als B. coli mutabile bezeichneten Stamm ziehen Neisser und Massini die von de Vries für höhere Pflanzen aufgestellte Mutationstheorie heran. Sie finden die von de Vries für den Begriff der Mutation geforderten Kriterien bei ihrem Stamm vor. Massini sagt: Das Auftreten der Knöpfchen erfolgt plötzlich. Die neu entstehende Varietät unterscheidet sich deutlich von der Ausgangskultur durch die neue Eigenschaft, Milchzucker unter Gasbildung zu zersetzen. Diese neu erworbene Eigenschaft ist sofort erblich und erhält sich auch meist unter abnormen, schädlichen Bedingungen. Selbst die Meinung von de Vries, daß eine Pflanze, um mutieren zu können, besonders disponiert sein, sich in einer Mutationsperiode befinden muß, findet der Verfasser bei seinem Bacterium bestätigt, dadurch, daß die Mutationserscheinungen bei Bakterien bis dahin noch nicht beschrieben sind und sich anscheinend nur selten vorfinden. Zum Schluß stellt er dann die Ansicht auf, daß die Mutationstheorie von H. de Vries auch in der Bakteriologie Gültigkeit habe, da bei seinem Bact. coli mut. alle geforderten Voraussetzungen für diese Theorie zuträfen.

Die zunächst naheliegende Erklärung, Verunreinigungen event. fremde Bakterien seien an diesen Erscheinungen schuld, ließ sich nicht aufrecht erhalten. Agglutinationsversuche ergaben keine Unterschiede. Der Milchzucker zersetzende Stamm wurde von dem mit nicht zersetzendem Stamm hergestellten Serum bis zu derselben Höhe agglutiniert wie der homologe Stamm, und ebenso verhielt es sich umgekehrt. Sehr hoch geht der Agglutinationstiter nicht, Massini brachte ihn bis zu 1:320, Kowalenko[1] bis 1:400.

Exakt bewiesen wurde dann die Reinheit der Ausgangskultur, nachdem das Tuschepunktverfahren von Burri in die bakteriologische Technik eingeführt war. Kowalenko isolierte auf diese Weise einwandfrei einen einzelnen Keim und gelangte von diesem aus zu Kulturen, die sich genau so verhielten wie der Massinische Stamm.

Verschiedene Autoren machten Mitteilungen über Beobachtung von Stämmen, die sich ähnlich verhielten wie der von Massini beschriebene.

[1] Kowalenko, *Diese Zeitschrift.* 1910. Bd. LXVI.



Im Jahre 1908 fand Burk[1] einen solchen und 1909 Sauerbeck[2] ebenfalls. Drei weitere Stämme beschrieb im Jahre 1909 R. Müller.[3] Dieser Autor schließt sich in der Deutung seiner Befunde ganz an Massini an, indem auch er das eigentümliche Verhalten dieser Stämme zum Milchzucker als Mutation im Sinne von de Vries bezeichnet. Er faßt das prinzipiell Wichtige seiner Untersuchungen an den Knöpfe bildenden Colistämmen in die Worte: „Wir haben also bei dieser Mutation bestimmte chemische Stoffe als Reagentien auf gewisse Bakterien und umgekehrt. Für die Biologie aber dürfte es von hervorragender Bedeutung sein, daß es mit der Sicherheit einer chemischen Reaktion gelingt, zahlreichen Lebewesen künstlich eine ganz bestimmte neue Eigenschaft hinzuzufügen, die dann vererbt wird und in unabsehbaren Generationen konstant bleibt."

Der zufällige Fund dieser Stämme veranlaßte dann R. Müller systematisch nach derartigen Mutationen zu suchen. Hunderte von Bakterienstämmen wurden auf Nährböden mit 18 verschiedenen Zuckerarten gezüchtet. Und er beobachtete bei verschiedenen Bakterienarten, daß dieser oder jener Stoff der Kohlehydratreihe Knopfbildung mit oder ohne Säurebildung hervorrief, so Erythrit, Arabinose, Adonit, Dulcit, Saccharose.

Besonderes Interesse beansprucht da die Tatsache, daß 70 von ihm geprüfte Typhusstämme auf Rhamnoseagar schöne Knopfbildung zeigen. Impft man von einem solchen Knopf auch wieder auf Rhamnoseagar, so erhält man Kolonien, die keine Knöpfe mehr bilden, während der Ausstrich von einer knöpfchenfreien Stelle wieder knöpfchenbildende Kolonien ergibt. Sonst stimmten die beiden Arten der Typhusbakterien vollständig überein, und auch die Agglutinationsprobe ergab keine Unterschiede.

Dabei besteht aber zwischen diesem Verhalten der Typhusbazillen und dem Bact. coli mutabile insofern ein grundlegender Unterschied, als die Keime in dem Knöpfchen in der Rhamnose keine nachweisbaren Säuremengen bilden, wovon ich mich durch Züchten in rhamnosehaltigem flüssigen Nährboden überzeugte. Trotzdem ergibt der Ausstrich aus einer mehrere Tage alten flüssigen Kultur mit Rhamnosezusatz auf der Rhamnoseagarplatte keine Knopfbildung mehr, die Mutation ist also bereits eingetreten, ohne daß man nachweisen kann, in welcher Weise die Rhamnose angegriffen worden ist.

Außer Typhus bilden nach R. Müller auch die Pseudodysenteriebazillen auf Rhamnose Knöpfe und die Paratyphusbazillen auf Raffinoseagar.

Burri und Düggeli[4] beobachteten dann bei einer Reihe von Colistämmen, die sie aus gärendem Gras isolierten, die Abspaltung einer Saccharose vergärenden Rasse aus einer solchen, welche dies Kohlehydrat nicht vergärt. Die neue Fähigkeit war konstant. Auch diese Autoren bezeichnen den Vorgang als Mutation.

Zur selben Zeit fand Sauerbeck bei einer typhusähnlichen Erkrankung im Darm einen Colistamm, der sich in jeder Beziehung wie der von Neisser-Massini verhielt. Der Verfasser sieht darin eine fortdauernde Artneubildung,

[1] Burk, *Archiv für Hygiene.* 1908. Bd. LXV. S. 235.
[2] Sauerbeck, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1909. Bd. L. Abt. I. Orig.
[3] R. Müller, *Münchener med. Wochenschrift.* 1909. Nr. 17.
[4] Burri u. Düggeli, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1909. Bd. IL.



die nach de Vries als Mutation zu bezeichnen ist. Durch sie entsteht aus einer Art der Coligruppe, die den Milchzucker nicht zersetzen kann, eine Art, die hierzu befähigt ist, mit anderen Worten, aus dem Typ des Enteritidis-Paratyphus wird eine Art des Colistammes.

Auf der letzten Tagung der Vereinigung für Mikrobiologie 1911 berichteten Sobernheim und Seligmann[1] dann wieder von einem Bakterienstamm, der aus typhusverdächtigem Urin gezüchtet, auf der Drigalskiplatte zuerst als blaue, typhusähnliche (aber nicht aus Typhus bestehende) Kolonien wuchs, auf denen nach einigen Tagen knopfartig aufsitzende, sekundäre Kolonien hervorsproßten. Diese Tochterstämme bestanden aus Milchzucker zersetzenden Keimen, im Gegensatz zum Mutterstamm, der diese Fähigkeit nicht besaß. Auch in flüssigen Nährböden, in Milch und in Milchzucker-Barsiekow, vollzog sich dieselbe Umwandlung. Nach 3 bis 4 Tagen ließen sich neben blauen auch rot wachsende Kolonien herauszüchten, später nur noch rote. Der Befund wird von den beiden Entdeckern als Mutation den Befunden der obengenannten Autoren, Massini, Burk, Müller, angereiht.

Agglutinatorisch war kein Unterschied zu konstatieren. Ein Serum von der blau wachsenden Art agglutinierte blaue und rote Varietäten gleichmäßig bis zu einer Höhe von 1:1000.

Ferner beobachteten dieselben Forscher eine Mutation ähnlich der bei B. coli mutabile bei zwei Stämmen aus der Gruppe der B. enteritidis Gärtner. Diese Stämme machten bei Züchtung auf milchzuckerhaltigen Nährböden zunächst den Eindruck von Gärtnerstämmen, erlangten aber nach einiger Zeit die Fähigkeit, Milchzucker zu zersetzen in ähnlicher Weise wie das B. coli mutabile, indem auch hier knopfartige Gebilde in den Kolonien auftraten.

Gleichzeitig mit Sobernheim-Seligmann hat R. Müller[2] von einer neuen Beobachtung auf dem Gebiet der Mutation berichtet. Aus einer Blutprobe bei einem klinisch und anatomisch sicheren Typhusfall züchtete er einwandfreie Typhusbakterien auf Conradi-Drigalskiagar. Nach 11 Tagen zeigten zwei isoliert liegende Typhuskolonien in ihrem mittleren Teil üppigere Tochterkolonien in Form kleiner Wülste. Diese Tochterkolonien erwiesen sich als regelrechte Paratyphusbakterien vom Typus B. Mischinfektion ist nach Müller absolut ausgeschlossen. Er nimmt an, daß die Paratyphusbakterien aus den Typhusbakterien mutationsartig entstanden sind.

Wenn dem so ist, so müssen sich, wie Neufeld in der Diskussion bemerkt, solche Umwandlungen wiederholt zeigen. Aus einem Vorkommnis dieser Art darf man keine weitgehenden Schlüsse ziehen.

Das gilt auch für die weitere Beobachtung von Sobernheim und Seligmann, die aus einer, absolut reinen Ausgangskultur, dem Bacillus Haustedt, der zur Gärtnergruppe gehört, vier Tochterkulturen herauszüchteten: einen echten Gärtnerstamm, einen durch Agglutination von diesem zu trennenden Sonderstamm, einen Typhusbacillus und eine dem Coli mutabile sehr nahestehende Kultur. Das Verhalten der Kolonien auf der Drigalski-

[1] Sobernheim u. Seligmann, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1911. Bd. L. Abt. I. Ref. Beiheft.

[2] R. Müller, *Ebenda.* Bd L. Abt. I. Ref. Beiheft. S. 141.



platte erinnerte ganz an das knopfartige Aufsprießen von Sekundärkolonien bei mutationsartigen Vorgängen.

Bis jetzt haben wir nur die als Mutation gedeuteten Erscheinungen besprochen, in denen ein Bakterienstamm anscheinend plötzlich in einem Teil seiner Individuen die Fähigkeit gewinnt, ein bestimmtes Kohlehydrat, meistens Milchzucker, zu zersetzen. Unter dem Eindruck dieser Beobachtungen sind dann eine Anzahl anderer Vorgänge, bei denen es sich auch um das Auftreten neuer Eigenschaften bei Mikroorganismen handelt, ebenfalls als Mutationen bezeichnet worden.

So nennt Ehrlich[1] Mutation das plötzliche Auftreten der Serumfestigkeit und Chemofestigkeit bei Parasiten.

Er sagt: „Behandelt man Parasiten mit dem betreffenden Antikörper, so tritt die Umbildung (zu serumfesten Stämmen nämlich) plötzlich ein, so daß man diesen Vorgang geradezu als eine Mutation, eine sprungweise Änderung bezeichnen kann. Nun ist man allerdings geneigt, sagt Ehrlich weiter, als Charakteristikum der Mutationsvorgänge das durchaus spontane Auftreten anzusehen. Aber in der Natur ist nichts spontan, alles hat seine Ursache, und wenn es sich um biologische Fragen handelt, meistens eine chemische. Ich glaube, daß gerade diese Studien an Parasiten, an künstlich herbeigeführten Mutationen durch bestimmte biologische Eingriffe, deren Mechanismus genau erklärbar ist, uns auch ein helles Licht über die so dunklen Fragen der Mutation überhaupt bringen werden."

R. Müller[2] beschrieb als eine andere Form der Mutation ein Verhalten der Paratyphusbazillen auf der gewöhnlichen Gelatineplatte bei Zimmertemperatur. Frisch isolierte Paratyphusbazillen wachsen auf der Gelatineplatte als undurchsichtige, weißliche, schleimtropfenartige Kolonien. Wenn nun auf einer Platte die einzelnen Kolonien recht weit voneinander entfernt liegen, so wachsen nach etwa 4 Wochen seitlich unter den Schleimtropfen zarte, durchsichtige Bakterienhäute hervor. Impft man von diesen seitlichen Auswüchsen ab, so erhält man stets nur typhusartige, nie mehr — auch nicht nach Tierpassage — schleimig wachsende Kolonien. Die neue Art unterscheidet sich von der schleimig wachsenden nicht durch Agglutination, Tierversuch und Knopfbildung auf Raffinoseagar. Übergangsformen zwischen schleimig und nicht schleimig wachsenden Kolonien kommen nicht vor. „Auch diese Mutation", sagt Müller, „dürfte nicht als Degeneration, sondern als eine Anpassung an den Nährboden aufzufassen sein; denn die dünnen, sich weit ausbreitenden Kolonien vermögen den Nährboden besser auszunutzen." Er betont, daß also bei dem Paratyphus Mutationen in zwei Richtungen vorliegen, die seitlichen Auswüchse und die Knopfbildung auf Raffinoseagar.

Dann berichtete Mühlmann[3] von Versuchen, wonach es ihm gelungen sei, Dysenteriebakterien durch wochenlang fortgesetzte Übertragung in Bouillon mit allmählich steigendem Alkaligehalt, ganz neue Eigenschaften anzuzüchten, sie coliähnlich zu machen, insbesondere sie in geißeltragende Bakterien um-

[1] Ehrlich, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1911. Bd. L. Abt. I. Ref. Beiheft. S. 95.

[2] R. Müller, *Münchener med. Wochenschrift.* 1909. Nr. 17.

[3] Mühlmann, *Archiv f. Hygiene.* 1909. Bd. LXIX. S. 401.



zuwandeln. Letzteres konnte allerdings von Bernhard und Lentz[1] nicht bestätigt werden.

Für Mutationen menschlicher Tuberkelbazillen halten Sorgo und Suess[2] die von ihnen in einigen Fällen beobachtete Umwandlung von Artmerkmalen des menschlichen Tuberkelbacillus in jene des Kaltblüterbacillus. Die neuen Merkmale erwiesen sich konstant. Diese Erscheinung betrachten die Verfasser nicht als allmähliche Anpassung an die neuen Lebensbedingungen im Körper des Kaltblütlers, sondern als Mutation im Sinne von de Vries: 1. wegen der Seltenheit solcher Fälle, 2. wegen der Konstanz der neuen Merkmale, 3. weil jeder Stamm in anderer Weise abweichende Merkmale zeigte.

Im ähnlichen Sinne braucht Dörr[3] den Begriff, wenn er von Mutieren durch heterogene Tierpassage spricht.

de Jager beobachtete bei längerem Fortzüchten von Bac. fimbriatus Auftreten einer neuen Rasse, die nicht mehr, wie der ursprüngliche Stamm, Gelatine verflüssigt. Er bezeichnet diesen Vorgang als Mutation.

Über eine Reihe von Mutationserscheinungen berichtet zuletzt Baerthlein.[4] Zunächst hat er solche an Cholerakulturen beobachtet. Bei einer Reihe von Stämmen ließen sich drei scharf voneinander abgrenzbare Arten von Kolonien isolieren und sich monatelang getrennt weiter züchten. Es fanden sich: 1. die charakteristischen, hellen durchscheinenden, bläulich schimmernden Cholerakolonien, 2. gelbweiße, undurchsichtige, coliähnliche und 3. Ringformen aus einem gelblich weißen, undurchsichtigen Centrum und einer hellen Randzone bestehend. Den Unterschieden in der Kolonieform entsprechen weitgehende morphologische Differenzen der Vibrionen, aus denen sich jeweils die Kolonien zusammensetzten. Die morphologischen Unterschiede der einzelnen mutierten Arten blieben bei der Passage über andere Nährböden erhalten, auch bei der Tierpassage.

Bei den schwach hämolytischen Cholerakulturen vermochte nur die gelbwachsende, nicht die helle, Blut zu lösen, bei den stark hämolytischen Kulturen trat die Hämolyse mit den gelben Stämmen eher ein und verlief schneller als mit den hellen Stämmen. Agglutinatorisch zeigten beide Arten eine wechselseitige, strenge Spezifität.

Ähnliche morphologische Unterschiede im Kolonienwachstum kommen nach Baerthlein auch bei anderen Bakteriengruppen vor, so bei Typhus, bei der Ruhr Kruse-Shiga, bei Paratyphusstämmen und bei Gärtnerbazillen.

Diese Wachstumserscheinungen werden als Mutation im Sinne von de Vries angesprochen. Denn sie treten, wie Verfasser sagt, 1. sämtlich plötzlich, sprunghaft, ohne Übergänge auf, 2. zeigen die Veränderungen sowohl in bezug auf Kolonienform, wie hinsichtlich der Morphologie der Individuen eine ausgesprochene Konstanz. Es kann allerdings auch wieder zu einem Rückschlag bzw. zu einer neu einsetzenden Mutation kommen, wenn die Stämme wieder denselben Bedingungen ausgesetzt werden, unter denen der Sprung der Mutation erfolgte. Daß man diese Wachstumsvorgänge

[1] Bernhard, *Centralblatt f. Bakteriologie.* Bd. L. Abt. I. Ref. Beiheft. S. 144.
[2] Sorgo u. Suess, *Ebenda.* Bd. XLIII. Orig.
[3] Dörr, *Ebenda.* Bd. L. Abt. I. Ref. Beiheft. S. 21.
[4] Baerthlein, *Ebenda.* Bd. L. Abt. I. Ref. Beiheft. S. 128ff.



besser als Erscheinungen der Variabilität, der Variation, bezeichnen würde, erscheint Baerthlein zweifelhaft, da die letztere im wesentlichen einer meist langsam eintretenden Anpassung an die äußeren Lebensbedingungen entspricht und direkt von den Ernährungsbedingungen abhängt. Sie ist im Gegensatz zur Mutation inkonstant und verschwindet, sobald die auslösenden Einflüsse nicht mehr einwirken. Schließlich glaubt der Autor dann wegen der großen Zahl solcher Beobachtungen auf ein für alle Bakterien gültiges biologisches Gesetz schließen zu dürfen.

Ähnliche Mutationserscheinungen an Choleravibrionen beobachten außer Baerthlein noch Schottelius und Haendel. Beide stimmen auch in der Deutung mit ihm überein.

Schon bald, nachdem Massini und R. Müller ihre Arbeiten veröffentlicht haben, erhoben sich Stimmen, die eine Deutung dieser Befunde als Mutation ablehnten.

Zuerst wohl wies Reichenbach[1] daraufhin, daß die Mutationen höherer Pflanzen richtungslos verlaufen, und gerade dies Charakteristikum vermißt man bei all den beschriebenen Erscheinungen an Bakterien. Er machte auch darauf aufmerksam, daß es bei der großen Anzahl von Generationen, die zwischen dem Ausgangsindividuum und den mutierten Exemplaren liegen, unmöglich ist zu entscheiden, ob die neue Eigenschaft plötzlich von einer Generation zur anderen oder allmählich aufgetreten sei.

In ähnlicher, ausführlicher Weise erklärt sich Beneke[2] bei der Besprechung der R. Müllerschen Befunde dagegen, diese Vorgänge als Mutation zu bezeichnen. Er betont zunächst, daß man von vornherein den Begriff der Mutation von der Welt der höheren Pflanzen schon deshalb nicht auf die Bakterien anwenden darf, „weil die vegetative Vermehrung der einzelligen Organismen nicht unmittelbar mit der Vermehrung der höheren Pflanzen durch Gameten verglichen werden darf“.

Weiterhin wird dann auch angeführt, daß hier bei den beschriebenen Vorgängen die Richtungslosigkeit fehlt, im Gegenteil die Veränderungen mit der Sicherheit eines physikalischen Versuches durch Zugabe eines bestimmten Stoffes zum Nährboden sich hervorrufen lassen. Darum möchte der Autor diese Vorgänge als Anpassungen an einen bestimmten Stoff charakterisieren. Den Ausdruck Mutation will er schließlich gelten lassen, wenn man die eben skizzierten Unterschiede im Auge behält, solange bis eine genauere Untersuchung des Vorganges noch mehr Aufschlüsse gebracht hat.

[1] Reichenbach, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1908. Bd. XLII. Abt. I. S. 58.

[2] Beneke, *Zeitschrift f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre.* 1909. Bd. II. S. 215.



Auch die Bezeichnung „Mutation“ ganz verbannen will H. Pringsheim[1] und die Erscheinungen als das gerade Gegenteil der Mutation, nämlich als funktionelle Anpassung bezeichnet wissen. Die erbliche Fixierung dieser Anpassung ist nach ihm sehr wohl theoretisch möglich bei Bakterien, weil hier im Gegensatz zu den höheren Lebewesen Soma und Geschlechtszelle in eins zusammenfällt und das Kind immer einen Teil, etwa die Hälfte des adaptierten Elters in sich schließt. Als Punkte, die gegen die Auffassung sprechen, führt er an das Fehlen der Richtungslosigkeit bei diesen Vorgängen, dann die Ergebnisse der gleich näher zu besprechenden Burrischen Untersuchungen, welche die Anschauungen Pringsheims in dessen Studien über Variabilität[2] niederer Organismen bestätigen.

Auch das häufigere Vorkommen von Bakterienstämmen mit Adaptionsfähigkeit, die viel häufiger sind, als man anfangs dachte, spricht gegen Mutation.

Kruse[3] legt, von ähnlichen Erwägungen abgesehen, besonderes Gewicht darauf, daß die sogenannten mutierenden Stämme meist aus Urin und Fäzes oder überhaupt nach dem Durchgang durch den tierischen Organismus gefunden wurden. Da nach vielfacher Erfahrung eine solche Tierpassage geeignet ist, die Gärkraft herabzusetzen, so betrachtet Kruse diese plötzlichen Abänderungen in dem Verhalten der beschriebenen Colistämme als Rückschlag, als Wiedergewinn einer verlorenen Eigenschaft, nicht als Gewinn einer neuen. Dafür spricht ihm besonders auch die Erfahrung, daß die neugewonnene Eigenschaften sich durch Züchtung in ungünstigen Nährböden wieder beseitigen ließen.

Durch experimentelle Untersuchungen aber konnte vor allem Burri[4] den Glauben an die Mutation in der Bakterienwelt zerstören und in einer Reihe von Experimenten die Frage klären. Die Versuche beziehen sich auf die scheinbar plötzlich auftretende Produktion eines Fermentes bei Bakterien der Coligruppe, wie sie oben ausführlich dargelegt ist. Um die Bedeutung seiner Untersuchungen anschaulich zu machen, möchte ich kurz erörtern, welche Merkmale nach de Vries vorhanden sein müssen, um eine Erscheinung im Pflanzenleben als Mutation bezeichnen zu können.

Es müssen zunächst in einer Folge von Generationen zu irgend einer Zeit ein oder mehrere Individuen auftreten, die eine Eigenschaft auf-

[1] H. Pringsheim, Weitere Untersuchungen über die sogen. Mutation bei Bakterien. *Med. Klinik.* 1911. Nr. 4.

[2] H. Pringsheim, *Die Variabilität niederer Organismen.* 1910.

[3] Kruse, *Allgemeine Mikrobiologie.* Kap. 18. 1910.

[4] Burri, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1910. Bd. XXVIII. Abt. II.



weisen, welche der Ausgangsstamm nicht besitzt. Und zwar muß die betreffende neue Eigenschaft sprunghaft, d. h. ohne Übergänge in der neuen Generation plötzlich erscheinen. Das Tochterindividuum zeigt eine neue Eigenschaft, welche das mütterliche Individuum noch nicht besitzt.

Diese neue Eigenschaft findet sich nun aber nicht bei allen Individuen der neuen Generation, sondern nur ein kleiner Bruchteil (1 bis 3 Prozent) besitzt sie.

Das Auftreten der neuen Eigenschaft muß, das ist ein weiteres Erfordernis, ohne äußere Ursache, also auch unbeeinflußbar und weiterhin ganz richtungslos erfolgen, also auch in diesem Sinne unbeeinflußbar sein.

Schließlich fordert de Vries noch, daß die neue Eigenschaft konstant, erblich sei.

Soll nun die Mutationstheorie auf die geschilderten Vorgänge bei Bakterien Anwendung finden, so müssen diese Forderungen erfüllt sein.

Um dies zu untersuchen, stellte denn auch Burri seine Versuche an. Er arbeitete mit einem aus gärendem Gras isolierten Colistamm, der sich Saccharose gegenüber so verhält, wie das Massinische B. coli mutabile zum Milchzucker. Er nennt es B. coli imperfectum, weil es erst nach 3 bis 4 Tagen die Fähigkeit erlangt, Rohrzucker anzugreifen.

Zunächst konnte Burri hier zeigen, daß die Fähigkeit, den Rohrzucker zu zersetzen, nicht sprunghaft, unvermittelt auftritt. Eine flüssige Kultur des B. coli imperfectum wurde von Tag zu Tag geprüft, ob eine Umwandlung des physiologischen Zustandes ihrer Zellen nachzuweisen war, indem man nach 1, 2, 3, 4 Tagen eine Öse aus ihr entnahm und auf eine Saccharoseagar-Schüttelkultur verarbeitete. Es ergab sich folgendes: Wenn die Keime 2 Tage in der flüssigen Kultur gewesen waren, so zeigten sie in der Schüttelkultur nach 3 Tagen Rohrzuckerzersetzung, statt sonst nach 4 Tagen. Impfte man nun einen Tag später, also nach 3 Tagen aus der flüssigen Kultur, so zeigte die Schüttelkultur bereits nach 24 Stunden starke Zuckerzersetzung. Nach 2 Tagen war also ein Teil der Zellen schon schwach unter dem Einfluß des Zuckers erregt, so daß jetzt in der Schüttelkultur die Zersetzung schneller eintrat. Und nach 3 Tagen ist der Erregungszustand in der flüssigen Kultur weiter fortgeschritten. Durch diesen Versuch ist nach Burri sichergestellt, daß der Übergang von nicht gärendem zum gärenden Zustand einer Kultur des Bact. coli imperfectum sich durch Überschreiten zahlreicher Zwischenstufen vollzieht. Da sich dieser Vorgang über Tage und unzählige Generationen von Bakterien erstreckt, so kann von einer Sprunghaftigkeit hierbei nicht die Rede sein.

Umgekehrt kann man von Kolonien auf festen rohrzuckerhaltigen Nährböden täglich in flüssige Lösung impfen und beobachten, daß die Kolonie je nach ihrem Alter gar nicht erregte, schwach erregte und voll erregte Zellen enthält.

Zur Bekräftigung dieser Beweise für das allmähliche Entstehen der Zersetzungsfähigkeit prüfte Burri noch, ob die verschiedenen Grade der

Gärfähigkeit bei den Zellen erblich fixiert seien, da ja das volle Gärungsvermögen bei den beschriebenen Typen des B. coli mutabile nachweislich erblich ist. Es zeigte sich, daß dies partiell ausgebildete Gärungsvermögen auch erblich ist. Der Versuch gestaltete sich einfach so, daß aus der flüssigen, saccharosehaltigen Kultur von Tag zu Tag eine gewöhnliche Agarkultur angelegt wurde. Nach 3 Wochen wurde dann von diesen Kulturen wieder in flüssigen Rohrzuckernährboden geimpft und das Resultat stimmte mit den oben wiedergegebenen Ergebnissen überein. Aus Kulturen, die nach 2 Tagen angelegt waren, erhielt man jetzt nach 3 Tagen Rohrzuckerzersetzung, während am 3. Tag angelegte schon nach 2 Tagen, am 4. Tag angelegte nach $1^1/_2$ Tag und am 5. Tag angelegte schon vor 1 Tag Rohrzuckervergärung hervorriefen.

Durch diese Versuche war zum erstenmal gezeigt, daß zwischen dem unerregten Zustand und dem voll erregten bei den einzelnen Keimen erblich fixierte Zwischenstufen liegen, die Zustandsänderung in den Zellen nicht sprunghaft erfolgt.

Auch auf das zweite Merkmal der Mutation, die Zahl der Mutanten, richtete Burri seine Versuche. Um zu ermitteln, wie groß die Zahl der Keime sei, welche die neue Fähigkeit erwerben, wurden Schüttelkulturen in Saccharoseagar angewandt. In einer solchen Kultur, in die eine Nadelspitze der Ausgangskultur geimpft wurde — was ungefähr 10 bis 100 Millionen Keimen entspricht —, zeigten sich nach 4 bis 5 Tagen einzelne Kolonien, die sich bald mit einem Trübungshofe, der sogenannten Säurezone umgaben. Dann entstanden Blasen und Risse im Agar, welche anzeigten, daß Gärung eingetreten sei. Abimpfen von einer solchen Kolonie ergab denn auch, daß sie in 24 Stunden Rohrzucker zu zersetzen imstande war. Bedeutungsvoll für unsere Frage ist nun die Zahl solcher Kolonien. Sie beträgt bis zu 100 in dem genannten Versuch bei einer Einsaat von 10 bis 100 Millionen. Legt man nun geeignete Verdünnungen an, so sieht man, daß mit der fallenden Menge der eingeimpften Keime nicht auch die Zahl der saccharosezersetzenden Kolonien abnimmt, sondern ziemlich konstant bleibt, sich um 50 herum bewegt. Geht man mit den Verdünnungen so weit herunter, daß nur noch 50 Keime eingesät werden, so sind diese sämtlich nach 4 bis 5 Tagen zu Kolonien ausgewachsen, die Rohrzucker vergären. Die Zahl der Mutanten ist also 100 Prozent geworden, d. h. unter günstigen Entwicklungsbedingungen erwerben alle Individuen einer Kultur von B. coli imperfectum das Saccharosegärungsvermögen. Die Abspaltung von nur einzelnen Deszendenten mit der neuen Fähigkeit wird also nur vorgetäuscht durch gewisse hemmende Wachstumsbedingungen, die bei reichlicher Einsaat in der großen Bakterienzahl zu suchen sind, die sich bei ihrem Wachstum gegenseitig außerordentlich behindern, so daß nur die allerkräftigsten Keime den von der Saccharose ausgehenden Reiz durch die Produktion des entsprechenden Fermentes zu beantworten vermögen.

Weil sich aber 100 Prozent sogenannte Mutanten erzielen lassen, so handelt es sich nach Burri nicht um Mutation, bei der nur ein kleiner Bruchteil der Individuen die neue Eigenschaft zeigt.



Nach diesen Ergebnissen lehnt Burri die Anwendung der Mutationstheorie für die beschriebenen Vorgänge ab. Es handelt sich nach seiner Anschauung nicht um das Auftreten einer neuen Eigenschaft, sondern nur um die Entwicklung einer schon latent vorhandenen Fähigkeit. Das Vorhandensein eines solchen latenten Stadiums, als unwirksame Vorstufe des Gärungsvermögens nimmt der Verfasser deshalb an, weil er sonst nicht erklären kann, warum nur einzelne Bakterien nach kurzer Zeit ein Kohlehydrat zu vergären imstande sind, welches andere Bakterien derselben Gruppe niemals anzupreisen vermögen. Bei ihnen soll also ein latentes Gärungsvermögen vorhanden sein, für dessen Herkunft zwei Möglichkeiten vorliegen. Einmal kann es sich um Wiedererlangung einer verlorenen, aber früher vorhandenen Eigenschaft handeln. Mit Pringsheim[1] hält auch Burri diese Annahme für ganz unwahrscheinlich, da nichts zu dem Glauben berechtigt, daß z. B. Typhus, der sich zur Rhamnose so verhält wie B. coli mutabile zum Milchzucker, in seinem natürlichen Vorkommen jemals dies seltene Kohlehydrat zur Verfügung gehabt habe.

Beweisen läßt sich allerdings, wie Pringsheim sagt (s. oben), nicht, daß ein Organismus die ihm jetzt unter scheinbar neuen Verhältnissen zukommenden Fermentabsonderungen nicht schon unter denselben Bedingungen vorher besessen hat. Ob niedere Organismen noch jetzt dies Vermögen, nicht arteigene Fermente zu produzieren, erwerben können, muß immer eine Sache des Glaubens bleiben. Aber sie erscheint möglich, ja wahrscheinlich.

Darum möchte Burri eher glauben, daß es sich bei allen den erörterten Erscheinungen darum handele, daß ein Bacterium zum ersten Mal unter sonst günstigen Bedingungen mit einem Stoff in Berührung kommt, dessen Verwertung im Bereich seiner Fähigkeit liegt. Die eigentümlichen Umstände, unter denen bei diesen Bakterien dann die Zerlegung der betreffenden Zuckerart erfolgt, wäre hiernach der Ausdruck dafür, daß die Keime jetzt eine neue Funktion ausüben müssen, aber erst in einer langen Reihe von Zellgenerationen nach und nach das Maß der Enzymproduktion erreichen, welches die typischen Zuckervergärer auszeichnet. Hat die Zelle aber das Maximum erreicht, so vererbt sie die Fähigkeit ungeschwächt weiter.

Um den Vorgang einfach als Anpassung an das Kohlehydrat aufzufassen, dafür verläuft nach Burris Ansicht der Prozeß zu schnell, und vor allem spricht die Erblichkeit dagegen, da sonst Anpassungen bei Beseitigung des beeinflussenden Faktors auch bald wieder verschwinden.

[1] H. Pringsheim, *Die Variabilität niederer Organismen.* 1910.



Hiermit wären dann die für die ganze Frage prinzipiell wichtigen, experimentell gestützten Anschauungen dieses Forschers etwas ausführlicher dargelegt.

Noch ehe die Arbeit von Burri erschien, hatte ich begonnen, die eigentümlichen biologischen Vorgänge bei dem B. coli mutabile von Burk und dem von Massini näher zu untersuchen. Da beide Stämme sich gleich verhielten, wurde später immer nur der Burksche benutzt. Außerdem aber gelangte ich im Verlauf der Arbeit in den Besitz von fünf weitern Stämmen, die sich im Prinzip so verhielten wie der von Burk und Massini. Dieselben wurden von mir auf der Bonner Medizinal-Untersuchungsstelle isoliert und zwar vier aus typhusverdächtigen Stühlen, einer aus ebensolchem Urin.

Auf Conradi-Drigalskiplatten, die mit Material aus Stuhl oder Urin beimpft sind, findet man sehr häufig nach 24 Stunden neben typischen roten Colikolonien blaue Kolonien, die für Typhus zu üppig und groß sind. Auch morphologisch und agglutinatorisch erweisen sie sich als verschieden von Typhus und Paratyphus.

Solche Stämme wurden von mir eine Zeitlang gesammelt und näher geprüft. Sehr oft erlebt man, daß die Aussaat von einer solchen blauen Kolonie auf Endoagar und im flüssigen Milchzucker haltigen Nährboden sofortige Milchzuckerzersetzung aufweist, die schon nach 6 bis 10 Stunden beginnt und anzeigt, daß man es doch mit einem B. coli zu tun hat. Entweder war die Säurereaktion auf der Drigalskiplatte durch irgend etwas verdeckt, was aber unwahrscheinlich ist, oder der aus dem Körper stammende Keim, von dem die betreffende Kolonie auswuchs, war nicht sogleich imstande, unter den neuen Entwicklungsbedingungen den Milchzucker anzugreifen. Für diese Ansicht scheint auch die Beobachtung zu sprechen, daß einige Male auch die erste Einsaat von einer blauen Kolonie in flüssigen Milchzuckernährboden verzögerte Säurebildung zeigte, indem erst gegen Ende des zweiten Tages allmählich Zersetzung fühlbar wurde, weiteres Überimpfen aber dann sofort nach 6 bis 10 Stunden die Milchzuckerzersetzung beginnen ließ. Nach einer kurze Zeit dauernden Berührung mit dem Milchzucker war also kein Unterschied von einem B. coli commune mehr zu erkennen.

Bei längerer Aufbewahrung von Platten mit solchen blauen Kolonien wäre nun möglich gewesen, in einzelnen Fällen nach 3 bis 5 und mehr Tagen das Auftreten von weißen, dicken Knöpfen in den blauen Kolonien zu beobachten, wenn nicht nach so langer Zeit durch Überwuchern von andern Mikroben das Bild auf der Platte verwischt worden wäre. Tatsächlich habe ich in den vier Fällen, in denen ein mutationsähnliche



Erscheinungen bietender Stamm sich auf der Platte befand, denselben nie auf der Platte mit dem Ausgangspunkt erkennen können. Diagnostiziert wurden die Stämme erst in einer weitern Ausstrichkultur, die von der blauen Kolonie auf Endoagar angelegt wurde. Dort traten nach verschiedener Zeit, nach 3 bis 4 Tagen, in den ganz weiß wachsenden Kolonien, Knöpfe auf, die sich allmählich rot färbten und ein Bild boten, wie der Burksche Stamm auf der Endoplatte. Diese Knöpfe bestanden aus Keimen, die Milchzucker zersetzen, während die der übrigen Kolonien dies nicht vermochten. Weitere Untersuchung ergab dann, daß auch im übrigen diese neu isolierten Stämme sich verhielten, wie die in der Literatur bereits beschriebenen.

Gegeneinander zeigen sie kleinere Abweichungen in ihrem Wachstum, der Zahl der in einer Kolonie auftretenden Knötchen und hinsichtlich der Zeit, deren sie bedürfen bis zum Beginn der Milchzuckerzersetzung. Diese kleinen Unterschiede berechtigen aber zu der Annahme, daß wir es mit fünf verschiedenen Stämmen zu tun haben. Zu bemerken ist noch, daß alle fünf aus verschiedenen Stühlen stammen. Ob mehrere und wie viele knopfbildenden Kolonien sich auf der Ausgangsplatte befanden, konnte nicht festgestellt werden, da aus den oben erwähnten Gründen die Platten nicht lange aufbewahrt wurden. Im folgenden sollen die Stämme als Stamm I bis V bezeichnet werden, wenn sich bei dem einen oder andern zur gesonderten Besprechung Anlaß bietet. Sonst beziehen sich die Beobachtungen immer auf die ganze Versuchsreihe, die aus diesen fünf Stämmen und dem Burkschen Stamm, der sich in der Sammlung des Bonner Hygienischen Institut befindet, besteht.

War bisher von den meisten Forschern bei der Untersuchung der sogenannten mutierenden Stämme der feste Nährboden benutzt worden, da ja die auffallendsten Erscheinung im Wachstum dieser Bakterien, die Knopfbildung, nur auf festem Nährboden auftritt, so versprach doch die Züchtung in flüssigen Nährböden nähere Aufschlüsse. Das Entstehen von Knötchen, d. h. also Milchzucker zersetzenden Keimen immer nur an einzelnen Stellen in einer Kolonie ließ daran denken, daß es gewisse äußere Verhältnisse seien, welche die Zersetzung nur an einzelnen Stellen eintreten ließen, da ja in einer oberflächlichen Kolonie für die einzelnen Keime recht verschiedene Wachstumsbedingungen gegeben sind. Solche Differenzen auszuschalten und alle Keime unter möglichst gleiche Versuchsbedingungen zu bringen, schien der flüssige Nährboden geeignet. Um die Ungleichmäßigkeit der Zusammensetzung der Bouillon zu vermeiden, wurde eine von Prof. Reichenbach angegebene Nährlösung benutzt von folgender Zusammensetzung:



Pepton	2·5
Dinatriumphosphat	2·5
Kochsalz.	5·0
Milchzucker	5·0
Aqua dest.	1000·0
Azolitmin	0·25

Die in der Originalangabe enthaltenen 4,0 Prozent Asparagin wurden fortgelassen, weil dann zu reichlich Alkali gebildet wurde, welches das Rotwerden der Lösung bei eintretender Milchzuckerzersetzung verzögerte.

Außerdem wird bei Gegenwart von Asparagin das benutzte Kahlbaumsche Azolitmin nach kurzer Zeit fast völlig zerstört, so daß die Lösung farblos oder nur noch eben schmutzig braun erscheint, während ohne Asparagin die rote Farbe viele Tage lang gut erhalten bleibt, was beim Titrieren zur quantitativen Säurebestimmung natürlich besonders wichtig ist.

Zu bemerken wäre, daß allerdings beim Fehlen von Asparagin das Wachstum nicht ganz so stark ist, aber hinreichend üppig, um die Lösung als guten Nährboden erscheinen zu lassen.

In dieser Lösung dauert es durchschnittlich 2 bis 3 Tage, bis eine Milchzuckerzersetzung, die sich durch Rötung kundgibt, eintritt. Die einzelnen Stämme verhalten sich da verschieden. So bewirkte Stamm Burk, Stamm I der von mir isolierten, meist nach 3 Tagen erst Rötung, entsprechend dem ersten Aufschießen von Knöpfen auf der Milchzuckerplatte zu dieser Zeit. Stamm IV rief schon nach 2 Tagen eine Rötung in der Lösung hervor und zu gleicher Zeit treten Knötchen auf der Platte auf. Ebenfalls nach 2 Tagen zeigen Milchzuckerzersetzung in der Lösung die Stämme II, III und IV, auf festem Nährboden sind frühestens nach 3 Tagen Knöpfe zu bemerken.

Es sind dies ja schließlich keine besonders wichtigen Unterschiede und auch nur Durchschnittswerte aus einer größeren Zahl von Versuchsreihen.

Auch beim einzelnen Stamm kommen größere Schwankungen vor. Impft man z. B. von Stamm Burk in eine größere Anzahl möglichst gleicher Röhrchen mit gleichen Mengen Nährlösung, möglichst gleiche Mengen von Keimen, so ist von diesen Kulturen ungefähr ein Drittel nach 2 Tagen rot. Der Umschlag der anderen zu Rot erfolgt dann in Abständen, so daß oft 4 Tage verstreichen, ehe alle Milchzuckerzersetzung aufweisen.

Zunächst schien mir nun der flüssige Nährboden besonders geeignet zu sein, um die Frage nach der Zahl der Keime, die das neue Gärungsvermögen erlangen, zu beantworten, weil hier fast alle Keime unter mög-



lichst gleichen Entwicklungsbedingungen wachsen. Läßt man die Stämme in dem flüssigen Nährboden 24 Stunden wachsen und streicht dann Endoplatten daraus aus, so ist noch nichts Besonderes zu bemerken. Alle Kolonien bleiben zunächst weiß und bilden nach 2 bis 3 Tagen Knöpfe. Wiederholt man den Versuch in derselben Weise nach 2 Tagen, wenn die Lösung oft schon rot ist, so erhält man neben weißen Kolonien auf der Endoplatte ein Drittel der Gesamtkolonienzahl als rote, dem B. coli commune völlig gleiche Kolonien.

Wird diese Untersuchung nun täglich fortgesetzt, so steigt die Zahl der rot wachsenden Kolonien stetig, bis schließlich nach ungefähr 8 Tagen überhaupt keine weißen Kolonien mehr auf der Platte auftreten; das heißt also, in der flüssigen Kultur sind jetzt alle Keime imstande, Milchzucker sofort zu vergären.

Während bei dem Stamm Burk diese vollständige Umwandlung regelmäßig eintritt, findet man bei den von mir selbst isolierten Stämmen gelegentlich auch nach 8 bis 10 Tagen noch einzelne weiße Kolonien. Die weitere Beobachtung wurde hier dadurch erschwert und unmöglich, daß die Kultur jetzt nur noch wenig lebende Keime mehr enthält, so daß man beim Ausstrich nur noch vereinzelte Kolonien erhielt. Jedenfalls aber läßt die große Zahl der in den ersten Tagen auftretenden Milchzucker zersetzenden Keime gegenüber den wenigen, die es nicht vermögen, darauf schließen, daß die in ihrer Lebensenergie gleichwertigen Keime unter gleichen Bedingungen auch alle die neue Fähigkeit ausbilden. Das Zurückbleiben einzelner Individuen mag darauf beruhen, daß die betreffenden aus unbekannten Gründen in der Lösung nicht weiter wachsen und sich nicht mehr vermehren, ehe sie noch die volle Gärfähigkeit erlangt haben, wohl aber am Leben bleiben. Diese sind es möglicherweise, welche nachher auf der Platte wieder zu weißen Kolonien auswachsen. Dies würde im Einklang stehen mit der später zu erörternden Tatsache, daß die Zelle, wenn sie nicht wächst, auch nicht die Fähigkeit erhält, Milchzucker anzugreifen. Das Arbeiten mit flüssigen Kulturen hat es so ermöglicht, über die Zustandsänderung der einzelnen Keime zu einer bestimmten Ansicht zu kommen, welche die Versuche Burris bestätigt und ergänzt. Denn daß bei geringer Einsaat sämtliche Keime zu Kolonien auswachsen, die nach einiger Zeit den Milchzucker zersetzen, besagt noch nicht, daß alle Keime der Kolonie dies vermögen, im Gegenteil, nach dem Verhalten der Kolonie auf Milchzuckeragarplatten ist dies ganz auszuschließen. Man darf mit Sicherheit nur so viel daraus schließen, daß, wie bei oberflächlichen Kolonien nur an einzelnen Stellen Milchzuckervergärer entstehen, was sich durch Knopfbildung hier anzeigt, auch in den Kolonien der Schüttelkulturen einzelne Zellen das neue Vergärungs-



vermögen erhalten, welches genügt, um in der Umgebung der ganzen Kolonie Gasbildung und den Säurehof zu erzeugen. Mit andern Worten, man kann auf Grund des Burrischen Versuches nur sagen, daß in der Deszendenz jedes Keimes unter geeigneten Bedingungen Individuen auftreten, welche das neue Gärungsvermögen erlangen. Burri selbst sagt Seite 332: „es sei der Nachweis geliefert, daß alle Keime der Ausgangskultur gleichwertig sind und eine zur Saccharosevergärung befähigte Nachkommenschaft liefern“. Daß dies der Fall ist, sieht man bei den knopfbildenden Stämmen schon bei der Betrachtung einiger Tage alter Ausstrichkulturen auf Endoagarplatten. Dort weist nämlich nach Verlauf von 4 bis 5 Tagen jede Kolonie mehr oder weniger reichliche Knopfbildung auf. Die flüssige Kultur aber enthält nach einer bestimmten Zeit nur noch Keime, die sämtlich Milchzucker vergären.

Gegen meine Versuche und ihre Deutung ist allerdings der Einwand möglich, daß hier doch nur scheinbar alle Individuen zur Laktosenvergärung befähigt würden, weil die Vergärer so stark wachsen, daß sie die Nichtvergärer im Wachstum unterdrücken. Augenscheinlich wachsen auch die Keime, wenn sie den Milchzucker angreifen können, unvergleichlich viel üppiger in der Lösung als die Nichtvergärer. Man würde dann sagen, daß es vielleicht doch nur die lebensstärksten Individuen seien, welche die neue Fähigkeit erlangten, während die schwächeren ausstürben.

Sicherlich trifft dies auch zum Teil zu, die neue Art ist im Kampf ums Dasein der ursprünglichen außerordentlich überlegen. Doch kommt dieser Vorzug erst zur Geltung, wenn einmal Keime mit der Fähigkeit zu Laktosevergärung aufgetreten sind. Wichtiger für unsere Frage ist, daß ohne Zweifel in dem flüssigen Nährboden zu einer bestimmten Zeit, zu der zum ersten Mal das Gärungsvermögen bei Individuen der Kultur voll ausgebildet erscheint, viel mehr Individuen im Besitz dieses Vermögens sind, als auf festen Nährböden, wo zu dieser Frist die ersten vereinzelten Knöpfe auftreten, deren Zahl dann allmählich etwas ansteigt.

Um den schädigenden, hemmenden Einfluß der Laktose vergärenden Keime auf die Entwicklung der ursprünglichen Nichtvergärer in der Nährlösung zu prüfen, legte ich Mischkulturen an von dem Originalstamm Burk mit der Milchzucker vergärenden neuen Varietät desselben Namens und sah zu, ob nach 1 und 2 Tagen eine Unterdrückung des ersten Stammes bemerkbar war. Es läßt sich das leicht machen, weil ja der Ausgangsstamm nach 1 Tag und meist auch nach 2 Tagen aus sich noch keine Mutanten gebildet hat. Die Zahl der roten und weißen Kolonien auf ausgestrichenen Endoplatten liefert dann ein ungefähres Bild von dem quantitativen Verhältnis der beiden Arten zueinander in der Lösung.

Wie zu erwarten stand, erhielt man bei gleicher Menge Einsaat der beiden Arten nach 1 Tag nur noch vereinzelte weiße Kolonien und nach 2 Tagen überhaupt keine weißen mehr. Dieser Befund läßt allerdings eine Unterdrückung der Nichtvergärer durch die Vergärer möglich erscheinen, so daß ein zwingender Beweis hier nicht geliefert werden kann. Aber das Entscheidende ist jedenfalls, daß man in der Nährlösung innerhalb der Zeit, die stets vergehen muß, bis zuerst Individuen mit der neuen Fähigkeit auftreten, einen viel höheren Prozentsatz veränderter Keime erhält, über 50 Prozent sicher, als auf festen Nährböden, so daß man annehmen kann, daß hier alle Zellen, die nicht irgendwie geschwächt oder gehemmt sind, das vorhandene Kohlehydrat auszunutzen befähigt werden. Eine solch große Zahl von Mutanten ist bei höheren Pflanzen nicht beobachtet, nach de Vries, wie erwähnt, höchstens 1 bis 3 Prozent.

Mit noch größerer Sicherheit läßt sich experimentell nachweisen, daß die zweite charakteristische Eigenschaft der Mutationsvorgänge das sprunghafte Auftreten der neuen Eigenschaft nicht zutrifft.

Auf der Milchzuckeragarplatte sind allerdings keine Übergänge zu konstatieren. Aber der flüssige Nährboden ist uns auch hier ein wertvolles Hilfsmittel für den Nachweis, daß bei dem B. coli mutabile das Milchzuckergärungsvermögen in allmählich zunehmendem Grade ausgebildet wird, bis es seine volle Stärke erreicht hat.

Nehmen wir eine 24 Stunden alte Kultur eines knopfbildenden Stammes in Milchzuckernährlösung und impfen daraus in ein neues Röhrchen mit Nährlösung, so wird diese zweite Kultur nur um ein Geringes später Milchzuckerzersetzung aufweisen, als die Ausgangskultur. Den überimpften Keimen wird also gewissermaßen ihr Aufenthalt in der ersten Kultur auf die ganze Latenzzeit angerechnet oder, physiologisch ausgedrückt, die Zellen, die zwar die Laktose noch nicht zersetzen können, sind doch durch dieselbe in einem gewissen Grade beeinflußt, ihre Gärfähigkeit ist bis zu einem gewissen Grad erregt und wird bei weiterem Zusammensein mit Milchzucker bis zur vollen Höhe ausgebildet.

Die kleine Verschiebung zuungunsten der zweiten Kultur rührt daher, daß hier nur wenige Keime zu der Zeit vorhanden sind, zur Zeit der Überimpfung nämlich, zu welcher die Ausgangskultur schon ungeheuer viele enthält.

Nichti mmer gelingt das Experiment nach 24 Stunden, da anscheinend manchmal zu dieser Zeit noch keine oder nur wenig erregte Zellen in der Kultur vorhanden sind und man beim Überimpfen keine erregten mitbekommt. Man muß dann nach 30 und 36 Stunden nochmals denselben Versuch anstellen. Überhaupt zeigen sich hinsichtlich des Eintritts der Laktosevergärung so große zeitliche Schwankungen, daß man bei diesen



Versuchen stets mit einer größeren Serie von Kulturröhrchen arbeiten muß, um daraus die geeigneten auswählen zu können. Am günstigsten sind die Fälle, in denen der Prozeß langsam verläuft, wenn also die Milchzuckerzersetzung erst nach 72—90 Stunden beginnt. Aus einer größeren Versuchsreihe gelingt es stets, eine genügende Zahl solcher Kulturen zu bekommen. Bei ihnen sind die Entwicklungsphasen, weil sie sich über größere Zeiträume erstrecken, leichter dem Experiment zugänglich.

Um die Frage erst eingehender zu studieren, wurden folgende weiteren Versuche angestellt. Eine Versuchsreihe von 12 Röhrchen mit Nährlösung wurde mit dem Burkschen Stamm beimpft. Nach 32 Stunden waren noch alle Röhrchen blau. Es wurden Schrägagarkulturen angelegt und auch auf Endoagar durch Ausstrich geprüft, ob irgendwo schon rote Kolonien auftraten. Es war dies bei einem Röhrchen der Fall.

Nach 48stündigem Wachstum bei 37° schied ich 4 Röhrchen, die bereits Milchzuckerzersetzung aufwiesen, aus. Aus den übrigen 8 impfte ich wieder aufs neue in Milchzuckernährlösung. Zugleich aber wurden auch daraus milchzuckerfreie Agarkulturen angelegt und außerdem Ausstriche auf Endoagar gemacht. Letzteres ist unbedingt nötig, um zu erfahren, ob noch keine Michzucker zersetzenden Keime vorhanden sind, die ja natürlich das Resultat wertlos gemacht hätten, da durch sie in der frisch angelegten Kultur sogleich die Zuckervergärung in Gang gekommen wäre.

Die Endoplatte wies aber nirgend rote Kolonien auf. Von den 8 übrig gebliebenen Ausgangskulturen waren 6 nach 65 Stunden rot, 2 noch blau. schlugen aber nach 15 weiteren Stunden zu rot um. Zur selben Zeit, als die 8 Ausgangskulturen die Milchzuckersetzung aufwiesen, waren auch die aus 48 Stunden alten Kulturen geimpften neuen Röhrchen rot geworden. Die überimpften Zellen hatten sich also in einem teilweise erregten gärfähigen Zustande befunden.

Mit besonderer Spannung wurde darauf das Verhalten der inzwischen auf milchzuckerfreiem Schrägagar wachsenden Kulturen, die nach 48 Stunden, wie oben erwähnt, aus der Milchzuckernährlösung angelegt waren, geprüft. Es befanden sich, wie gesagt, nach dem Befund auf der Endoplatte keine Milchzuckervergärer darin, und trotzdem zeigte sich bei erneuter Einsaat in Milchzuckernährlösung bereits nach 16 Stunden bei 37° kräftig Rötung und Gasbildung. Jetzt wurden auch die früher nach 32 Stunden angelegten Agarkulturen in Laktosenährlösung gebracht und die Vergärung war deutlich nach 36—40 Stunden. Demgegenüber steht, daß die Originalkultur, die nicht mit Milchzucker in Berührung gewesen ist, 65 Stunden bis zum Eintritt der Zersetzung gebraucht. Es geht also



aus diesen Versuchen hervor, daß nicht nur die Zellen, die dem Reiz des Milchzuckers ausgesetzt sind, ein allmählich gesteigertes Gärungsvermögen besitzen, sondern daß der jeweilige Erregungszustand beim Wachstum der Keime auf milchzuckerfreiem Nährboden auch erhalten bleibt und vererbt wird. Bei erneuter Einwirkung des Milchzuckers geht dann der Prozeß da weiter, wo er unterbrochen war, und bedarf bis zu seinem Höhepunkt dann auch nur entsprechend weniger Zeit.

Durch diese Versuche scheint mir also für das sogenannte B. coli mutabile der Beweis erbracht zu sein, daß die volle Fähigkeit der Laktosevergärung nicht sprunghaft auftritt, sondern ausgebildet wird durch im Lauf vieler Zellgenerationen allmählich erfolgende Aktivierung und Steigerung eines ursprünglich latenten Vermögens.

In diesem Zusammenhang kann man leicht die Frage aufwerfen, ob wirklich die neue Art erst nach einer großen Anzahl von Generationen entstehen kann, oder ob ein und dieselbe Zelle, die als nicht erregte in milchzuckerhaltigen Nährboden gebracht wurde, nach längerer Berührung mit diesem Kohlehydrat, auch die volle Gärfähigkeit erhalten kann. Für die gewöhnlichen Versuchsbedingungen erledigt sich die Frage damit, daß hier immer Wachstum, Vermehrung vor sich geht, die eingeimpfte Zelle als solche ja nicht erhalten bleibt, sondern schon bei der ersten Teilung in zwei gleichwertige Keime zerfällt.

Um also die theoretisch vielleicht nicht uninteressante Frage zu beantworten, mußte man eine Vermehrung der Keime zu verhindern suchen. Von den möglichen Wegen schien der, durch Zusatz entwicklungshemmender chemischer Substanzen dies Ziel zu erreichen, nicht gangbar, weil dadurch möglicherweise die Zellen selbst geschädigt werden konnten. Es wurde deshalb ein Aufenthalt in nährstoffarmer Lösung kombiniert mit niedriger Temperatur gewählt, um eine Vermehrung möglichst hintanzuhalten. Der Nährboden bestand aus einer $^1/_2$ prozentigen Milchzuckerlösung in destilliertem Wasser mit etwas Azolitminzusatz. In diese Flüssigkeit wurden die knopfbildenden Stämme geimpft und ein Teil der Kulturen im Brutschrank bei 37°, ein anderer im Zimmer und ein dritter im Eisschrank aufbewahrt. Nach 8 Tagen war bei der Betrachtung nur bei der Kultur im Brutschrank eine Spur von Vermehrung zu konstatieren, eine Veränderung in der blauen Farbe nach Rot durch Säurebildung aber nicht zu bemerken. Aus allen Kulturen wurden Ausstriche auf Endoagarplatten gemacht. Das Ergebnis war, daß nur die Kulturen, die bei 37° gehalten waren, rote Kolonien lieferten, die anderen dagegen nicht. Weil in ersteren auch Wachstum vorhanden war, so kommen sie für unsere Frage nicht in Betracht.



Der Versuch wurde dann nochmals mit Kulturen im Eisschrank wiederholt, um etwas genaueren Aufschluß zu erhalten, ob gar keine oder doch eine geringe Vermehrung eingetreten war. Es war ein ganz spärliches Wachstum nach 8 Tagen zu konstatieren; mit 100 eingeimpften Keimen erhielt man in einem Zählversuch ungefähr 20000. Dies mäßige Wachstum hatte aber, trotzdem der Milchzucker lange einwirkte, nicht genügt, um laktosevergärende Keime auftreten zu lassen. Also erlangt wahrscheinlich eine Zelle, die, ohne zu wachsen, in Berührung mit Milchzucker lebt, nie das Vermögen, die Laktose zu vergären.

Daß allerdings so viele Generationen nötig seien, wie sie in gutem Nährboden innerhalb der 2 Tage, die verstreichen ehe Zersetzung auftritt, vorhanden sind, scheint auch nicht notwendig. Es macht den Eindruck, als ob hier die Zellteilungen so schnell aufeinander folgten, daß die Keime nicht Zeit haben, sich jedesmal so weit wie möglich anzupassen, als ob sie schon von der Teilung überrascht würden, ehe sie noch den ganzen ihnen jeweils möglichen Fortschritt auf dem Wege zur vollen Gärfähigkeit gemacht haben.

Ich möchte das aus einem Versuch schließen, in dem Kulturen in Lösungen mit ganz geringem Nährmaterial bei 37° ein sehr spärliches Wachstum zeigten. Vergleichende Zählversuche ergaben, daß nach 8 Tagen die Zahl der Keime in diesen nährstoffarmen Lösungen noch nicht den Millionteln Teil derer beträgt, die in unserer gewöhnlichen Nährlösung nach 24 Stunden vorhanden sind. Und doch enthält erstere Kultur schon Milchzucker zersetzende Keime, letztere nicht. Es muß also auch längere Berührung stattfinden, nicht die Zahl der Generation aller ist entscheidend.

Auf jeden Fall muß man sagen, wo kein Wachstum erfolgt, die Haupttätigkeit der Zelle also sistiert, da können auch keine neuen Fähigkeiten ausgebildet werden und brauchen es auch von uns aus gesehen nicht, da ein Wachstum, das sonst so enorm durch sie gefördert wird, ja nicht statthat. Wie sehr die Aufschließung des Kohlehydrates die Vermehrung begünstigt, ist schon aus der einfachen vergleichenden Betrachtung der flüssigen Kulturen vor und nach dem Beginn der Laktosezersetzung zu sehen. Solange der Milchzucker noch nicht angegriffen ist, zeigt die Kultur nur mäßiges Wachstum, bis mit dem Einsetzen der Gärung eine ungeheure Vermehrung Platz greift.

Teleologisch betrachtet sieht der Vorgang so aus, als ob die Bakterien, um ihr Lebensziel, das in der Vermehrung besteht, dadurch vollkommener zu erreichen, danach trachteten, daß sie einen Körper, hier den Milchzucker, dessen Zersetzung die Erfüllung dieses ihres Endzweckes so sehr begünstigt, für ihren Stoffwechsel erschließen.

Dabei kann man aber beobachten, wie die Mikroben, wenn ihnen außer dem Milchzucker ein Kohlehydrat geboten wird, das sie ohne weiteres zu zersetzen vermögen, zunächst das letztere angreifen und ihre Fähigkeit zur Zersetzung des Milchzuckers nicht ausbilden, solange sie das andere Kohlehydrat zur Verfügung haben. Man kann den Versuch so anstellen, daß man der gewöhnlichen Nährlösung mit 0·5 Prozent Milchzucker noch 0·5 Prozent Traubenzucker zusetzt. In diesen Nährboden impft man dann die knopfbildenden Stämme und läßt sie bei 37° wachsen. Da sonst nach 4 Tagen diese Stämme immer den Milchzucker schon zersetzen, so kann man nach dieser Frist auch hier prüfen, indem man aus der Lösung mit zwei Kohlehydraten wieder Kulturen in einen Nährboden bringt, der nur Milchzucker enthält. Dann findet man, daß diese neuen Kulturen sich so verhalten, als ob sie noch nie mit Milchzucker in Berührung gewesen wären; sie zersetzen den Milchzucker erst nach 2 bis 3 Tagen. Daraus geht hervor, daß in dem Nährboden mit Dextrose und Milchzucker letzterer als der schwerer zersetzbare nicht angegriffen worden war.

Zu demselben Resultat kommt man, wenn an Stelle des Monosaccharides ein Disaccharid tritt, das leichter als Milchzucker von unseren Stämmen angegriffen wird, nämlich die Maltose.

Auf Agar mit Zusatz von zwei solchen verschiedenen Kohlehydraten läßt sich nach 8 Tagen noch kein Auftreten von Knöpfen beobachten. Auch hier spart der Mikroorganismus also seine Kräfte, wenn er ein leichter angreifbares Kohlehydrat vorfindet.

Wir haben mit diesen Versuchen schon die Frage gestreift, welche Bedingungen denn nötig sind, um die Erwerbung einer neuen Eigenschaft zu bewirken. Da wäre zunächst zu bemerken, daß für unsere bis jetzt genannten Stämme kein anderes Kohlehydrat und kohlehydratähnlicher Stoff eine Knopfbildung hervorzurufen vermag. Bei solchen Zuckerarten, die sofort zersetzt werden, erscheint das ja selbstverständlich, weil die Knopfbildung zweifellos in ursächlichem Zusammenhang mit dem Auftreten des neuen Gärungsvermögens steht, da sie auf milchzuckerfreien Agarplatten nie zu sehen sind. Die soliden Knötchen in den Kolonien lassen sich zwanglos so erklären, daß an den betreffenden Stellen Keime die volle Gärfähigkeit erlangt haben und damit ein viel intensiveres Wachstum einsetzt, so daß gewissermaßen eine neue Kolonie in der alten entsteht. B. Müller vergleicht es mit einem malignen Tumor, der nach außen durchbricht. Wir können sogar mit demselben Forscher annehmen, daß die Knopfbildung in Typhuskolonien auf Rhamnoseagar auch auf Zersetzung der Rhamnose beruht, wenngleich dafür ein Beweis nicht erbracht werden kann. Denn in Nährlösung mit Rhamnosezusatz ist niemals eine Spur von Säurebildung zu bemerken, mag man die Kultur auch



wochenlang beobachten. Und doch muß eine Umwandlung in den Keimen vor sich gehen unter dem Einfluß der Rhamnose; denn streicht man nach einigen Tagen aus diesen Kulturen Rhamnoseagarplatten aus, so erhält man keine knopfbildenden Kolonien mehr, ganz analog dem Verhalten unserer Stämme zum Milchzucker.

Sofort zersetzt werden Dextrose, Lävulose, Galaktose und von den Disacchariden Maltose. Rohrzucker wird von Stamm III nicht angegriffen, von Stamm V erst nach 2 Tagen, von den übrigen sofort. Dextrin vermag kein Stamm zu zersetzen. Rhamnose, Arabinose, Mannit, Sorbit werden wiederum sofort vergärt, während Raffinose von Stamm III gar nicht, von Stamm II und V erst nach 3 Tagen angegriffen wird. Dulzit scheint allgemein etwas schwerer zugänglich zu sein — 2 Tage dauert es —, für Stamm Burk, I und III überhaupt nicht.

Bei den oben angeführten Kohlehydraten, die in der Nährlösung erst im Laufe längerer Zeit zersetzt werden oder gar nicht, lag es nahe, zu vermuten, daß vielleicht das eine oder andere in festen Nährböden eine ähnliche Knopfbildung bewirken könnte, wie es der Milchzucker tut. Aber die Hoffnung trog, es fand sich nirgendwo etwas Ähnliches. Wir müssen also sagen, daß für diese Stämme nur der Milchzucker als auslösender Reiz für die Knopfbildung in Betracht kommt.

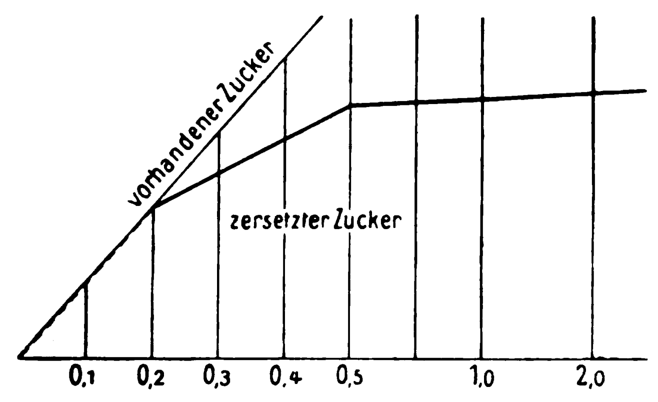
Daß die Menge des vorhandenen Milchzuckers von bedeutsamem Einfluß sein würde, konnte man schon theoretisch vermuten. Die bisherigen Angaben beziehen sich auf einen Milchzuckergehalt von 0·5 Prozent in den flüssigen und 1 Prozent in den festen Nährböden. Nimmt man stärkere Konzentrationen, so ergibt sich, daß bei einem Gehalt von 2 Prozent Milchzucker in der flüssigen Kultur die Säurebildung etwas früher eintritt, oft im Verlauf des 2. Tages schon. Aber im Prinzip wird keine Änderung geschaffen, da man auch hier noch nach einigen Tagen unerregte Keime nachweisen kann. Noch stärkere Milchzuckerlösungen, 4 und 8 Prozent, haben keinen beschleunigenden Einfluß mehr auf den Eintritt der Laktosevergärung, bei 15 Prozent tritt wieder eine Verzögerung ein, wohl infolge einer Entwicklungshemmung durch die hohe Konzentration. Auf Endoagar ließ sich bei wechselndem Zuckergehalt kein Einfluß auf die Knopfbildung nachweisen. Nach unten hin genügt hier, wie schon Massini beobachtete, ein Gehalt von 0·1 Prozent, um Kolonien mit Knötchen entstehen zu lassen.

Noch niedriger liegt die Reizschwelle in flüssigem Nährboden. Enthält dieser 0·05 Prozent Milchzucker, so ist keine Rötung mehr zu erkennen, es treten aber doch schon rote Kolonien auf bei Ausstrich auf Endoagar. Dasselbe Verhalten läßt sich auch bei 0·1 Prozent noch beobachten. Bei 0·2 Prozent tritt dann ausgesprochene Rötung auf. Es

fragt sich nun, ob bei 0·05 Prozent Zuckergehalt, bei welchem in der Lösung nicht die geringste Säurebildung zu bemerken ist, wirklich kein Zucker mehr zersetzt wird, oder ob die gebildete Säure durch Alkaliproduktion neutralisiert wird. Auch bei B. coli commune ist es so, daß in der Lösung mit dem Milchzuckergehalt von 0·05 Prozent keine Säuerung sichtbar wird. Prüft man dann aber die Kulturflüssigkeit auf ihren Zuckergehalt mit Fehlingscher Lösung, so ist absolut kein Zucker mehr nachzuweisen.

So wurden denn auch die Nährlösungen mit dem Mutabile untersucht auf ihren Zuckergehalt. Die Prüfung wurde mit Fehlingscher Lösung angestellt, und zwar ließ sich der Zuckernachweis dadurch sehr empfindlich gestalten — 1 mg in 10 ccm Flüssigkeit ließ sich noch erkennen —, daß die Reagensgläser entweder längere Zeit stehen blieben oder zentrifugiert wurden. Dabei zeigen sich auch minimale Mengen von ausgeschiedenem Kupferoxydul als kleine braune Kuppe am Boden des Glases.

Auf diese Weise ließ sich auch noch bei einem Gehalt von 0·1 Prozent Milchzucker, wobei ebenfalls keine Säuerung zu sehen war, dies Kohlehydrat nach einigen Tagen in Colikulturen nicht mehr nachweisen. Erst bei 0·2 Prozent Laktose bildet B. coli commune, wenigstens die Stämme, die hier benutzt wurden, deutlich Säure und die Fehlingsche Probe ergibt nach einigen Tagen noch einen geringen Vorrat von unzersetztem Zucker. Bei Steigerung des Zuckerzusatzes steigt die gebildete Säuremenge noch bis zu einem Gehalt von 0·5 Prozent Milchzucker, dann bleibt sie konstant.



Wir haben also das eigentümliche, durch die Kurve veranschaulichte Verhalten, daß bei geringem Zuckergehalt bis 0·2 Prozent sämtlicher Zucker zersetzt wird, und daß von 0·2 bis 0·5 Prozent nicht mehr der gesamte Zucker zersetzt wird, daß aber die Menge des zersetzten Zuckers mit der Menge des vorhandenen wächst und daß bei noch größerem Zuckergehalt 0·5 Prozent und darüber, die Menge des zersetzten Zuckers konstant bleibt.



Bei unseren knopfbildenden Stämmen finden wir im wesentlichen das gleiche Verhalten wieder. Auch sie zersetzen die geringen Mengen von Milchzucker bis zu 0·2 Prozent vollständig. Dabei wird auch das Auftreten der Säure durch andere Vorgänge verdeckt, öfter tritt bei 0·2 Prozent Milchzucker noch keine deutliche Rötung auf. Bis zu 0·6 oder 0·7 Prozent steigt dann auch die Menge des zersetzten Zuckers, um dann sich auf derselben Höhe zu halten. Auch ganz geringe Zuckermengen wirken noch auslösend auf die Fermentproduktion und die Umwandlung in Laktosevergärung erfolgte wie in stärkeren Konzentrationen. Innerhalb gewisser Grenzen hängt die Säurebildung von dem Milchzuckergehalt ab.

Hiermit wären die Untersuchungen, die sich auf die Bedingungen für das Auftreten der neuen Milchzucker vergärenden Art beziehen, beendet.

Während nun bisher alle Ergebnisse gegen die Auffassung der in Frage stehenden Vorgänge als Mutation sprachen, ist die feste erbliche Fixierung der neuen Gärfähigkeit in den Keimen ein Moment, das auch besonders charakteristisch für die Mutation ist. Und die Erblichkeit des erlangten Milchzuckerzersetzungsvermögens ist zweifellos vorhanden. Nach vielen Passagen über milchzuckerfreien Agar ist jetzt bei Abschluß der Arbeit nach Verlauf eines Jahres kein Rückgang zu bemerken in Kulturen, die aus Laktosevergärern angelegt wurden. Rückschläge in dem Sinne, daß in solchen Kulturen plötzlich auch wieder einmal Keime auftreten, die ihre Fähigkeit eingebüßt haben, wurden hier nicht beobachtet.

Massini[1] allerdings berichtet von einem Mal, in dem es ihm gelang, in karbolhaltigen Nährböden, aus der Milchzucker zersetzenden Varietät wieder Keime vom Typus der Ausgangskultur zu erzielen.

Auch von Sauerbeck ist eine Umwandlung eines auf Endo rot wachsenden Stammes in den ursprünglichen weißen beobachtet worden.

Daraufhin zielende eigene Versuche, durch Zusatz verschiedener schädigender Stoffe die erworbene Fähigkeit wieder zu nehmen, blieben ohne Erfolg. Da derselbe Versuch noch unter einem anderen Gesichtspunkt angestellt wurde, so soll darüber zuerst berichtet werden.

Es schien mir[2] nämlich nach verschiedenen vorliegenden Erfahrungen nicht unmöglich, daß es gelingen könne, einem gewöhnlichen B. coli durch Einwirkung solcher schädigenden Agentien seine Gärfähigkeit zu nehmen oder es so zu beeinflussen, daß es nach Aufhören der Schädigung allmählich durch sogenannte Mutation seine Gärfähigkeit wieder erlangte, also im Reagensglas ein B. coli mutabile zu erzeugen.

[1] Massini, a. a. O. S. 38.

[2] Vgl. Marks, *Zeitschrift f. Immunitätsforschung.* Bd. VI.

Als Nährboden diente diesmal Bouillon, um trotz der Gifte noch ein möglichst gutes Wachstum zu erzielen. Zugesetzt wurden Karbol, Malachitgrün und Koffein. Als Ausgang nahm man einen Giftgehalt, bei dem die Kulturen noch kräftig wuchsen. Innerhalb derselben Konzentration erfolgte dann eine öftere Überimpfung, bis eine Probekultur in einer höheren so gutes Wachstum zeigte, daß man zu dieser Giftstufe übergehen konnte.

Untersucht wurde ein Colistamm, die durch Mutation gewonnene laktosevergärende Varietät des Mutabile und ein Mutabile, um zu sehen, ob dessen eigentümliches Verhalten vielleicht auch beeinflußt würde.

Das sogenannte Mutabile und die neue Varietät ließen sich sehr weitgehend an Malachitgrün gewöhnen. Es gelang innerhalb 3 Monaten, die Konzentration um das Hundertfache zu steigern.

Aber ein Einfluß auf die physiologischen Funktionen war auch da noch nicht zu bemerken. In milchzuckerhaltigen Nährböden blieb ihr Verhalten unverändert. Das B. coli war etwas empfindlicher gegen Malachitgrün, die Anpassung nahm etwas längere Zeit in Anspruch, aber auch ohne sonstige Veränderungen zu erzielen. Auch mit Karbol und Koffein blieb jeglicher Erfolg aus. Wie weit sich die Konzentration steigern ließ, geht aus folgender Tabelle hervor:

	Malachitgrün	Karbol	Koffein
B. coli . . .	100 fach	6 fach	15 fach
B. coli mut. .	100 „	6 „	20 „
Varietät . .	100 „	6 „	15 „

Bei diesen Werten wurde der Versuch abgebrochen und die Stämme auf Agar mit dem entsprechenden Giftzusatz eine Zeitlang weitergezüchtet, später auf gewöhnlichem Agar. Die Karbolstämme gingen dann leider im Laufe der Zeit plötzlich ein. Die anderen wurden nach 1 Jahr wieder geprüft auf ihr Verhalten zum Milchzucker und auch auf ihre Giftfestigkeit. Sie besitzen letztere noch in vollem Maße und auch ihr Gärungsvermögen hat nicht gelitten.

Es geht also aus diesen Versuchen hervor, daß erstens durch Einfluß dieser giftigen Stoffe in den Nährmedien bei B. coli commune sich die Produktion des spezifischen Fermentes nicht aufheben läßt, was nicht gerade für die Auffassung spricht, nach der durch äußere Einflüsse aus einem Colibacterium ein mutierendes werden könnte. Allerdings sind dies ja nur einige wenige Giftstoffe, und es ist nicht ausgeschlossen, daß durch andere, z. B. im Tierkörper wirkende, doch ein derartiger Effekt erzielt werden könnte.



Weiterhin sieht man, daß auch die Fähigkeit, gegebenenfalls schnell den Milchzucker anzugreifen, nicht gelitten hat.

Vor allem aber scheint mir wichtig, daß der Beweis für die feste erbliche Fixierung der neuen Eigenschaft unter verschiedenen schädigenden äußeren Einflüssen erweitert und bekräftigt ist.

Weil aber auch die erlangte Giftfestigkeit sich als erblich übertragbar und nach 1 Jahr noch vorhanden erweist, so ist diese Tatsache nicht besonders auffällig und zwingt nicht zur Annahme einer Mutation. Jedoch ist sie wichtig als Gegensatz zu zwei jetzt zu behandelnden Bakterienstämmen, die auch den Milchzucker nicht sogleich zersetzen können, aber allmählich dazu gelangen, dies Vermögen jedoch leicht und schnell wieder verlieren.

Der eine Stamm wurde auf der hiesigen Untersuchungsstelle aus typhusverdächtigem Stuhl isoliert, war aber weder Typhus noch Paratyphus und wurde als paratyphusähnlicher Bacillus bezeichnet. In länger stehen gebliebenen flüssigen Kulturen wurde dann zufällig beobachtet, daß er nach mehreren Tagen Milchzucker zersetzte, wodurch er aus der Gruppe des Typhus und Paratyphus ausschied. Ein Stamm mit ähnlichem Verhalten befand sich unter einer Reihe von Paratyphusstämmen, die von einem auswärtigen Institut geschickt wurden.

Diese beiden Stämme wurden wegen ihres eigentümlichen Verhaltens, das mit demjenigen der von mir gerade untersuchten sogenannten mutierenden Stämme eine gewisse Ähnlichkeit zu haben schien, weiter untersucht. Bezeichnen wir sie mit B. coli A und B und betrachten ihre Eigenschaften.

Auch sie wurden zur genaueren Prüfung in flüssigen Nährboden mit 0·5 Prozent Laktose gebracht. Stamm A bewirkt hier nach 3 Tagen starke Rötung mit Gasbildung, Stamm B nach 4 Tagen. Impft man jetzt aus einer bereits roten Kultur in eine neue Lösung, so tritt hier bereits nach 24 Stunden Milchzuckerzersetzung auf. Die übergeimpften Keime hatten also ihre eben gewonnene Fähigkeit beim Wachstum in der neuen milchzuckerhaltigen Kultur vererbt.

Auf der Endo- und Drigalskiplatte wachsen die Kolonien stets weiß bzw. blau, mag man die Kulturen auch viele Tage im Brutschrank halten, nie tritt eine Rötung auf. Die Endoplatte wird allerdings nach 5 bis 6 Tagen diffus rot einschließlich der Kolonien. Aber diese Rötung tritt auch bei sterilem Endoagar im Brutschrank nach einiger Zeit auf und ist durchaus verschieden von dem roten metallisch schimmernden Fuchsinglanz bei Säurebildung der Kolonien. Daß auch wirklich kein Milchzucker zersetzt wurde, geht weiter daraus hervor, daß die Übertragung einer solchen Kolonie in den flüssigen Nährboden nicht sofortige Vergärung bewirkte, sondern wieder erst nach 3 und 4 Tagen. Auf der Platte wäre



so die ja doch vorhandene Fähigkeit nie erkannt worden. Auch Milch wird von Stamm A erst nach 8 Tagen, von Stamm B gar nicht koaguliert, trotzdem man bei Anwendung von Lackmusmilch nach 4 Tagen das Eintreten der Rötung infolge Säurebildung deutlich erkennt.

Um nun festzustellen, ob in den flüssigen Kulturen alle Keime gleichzeitig oder nur einzeln nach und nach den Milchzucker anzugreifen vermöchten, wurden gleich nach dem Eintreten der Rötung daraus Endoplatten ausgestrichen. Und dort wuchsen nur weiße Kolonien. Der Versuch wurde öfter und nach verschieden langem Aufenthalt in der Lösung wiederholt, stets bekam man nur weiße Kolonien auf der Endoplatte. Auf dem Drigalskiagar wuchsen die Kolonien entsprechend stets blau.

Wurde nun eine Kolonie von der Endoplatte wieder in Milchzuckernährlösung gebracht, so trat hier erst nach 3 oder 4 Tagen Säurebildung auf, gerade als wenn man den Ausgangsstamm, der noch nicht mit Milchzucker in Berührung gewesen war, eingeimpft hätte. Nahm man Kolonien von der Drigalskiplatte, so war meistens dasselbe Verhalten zu konstatieren; einigemal jedoch kamen Ausnahmen vor, insofern Keime von diesem Nährboden in der Lösung schon wieder nach 1 Tag die Gärung begonnen hatten. Soviel war jedenfalls klar, daß durch die Passage über Endoagar diese Bakterien ihre bereits ausgeübte Fähigkeit wieder verloren. Daß es auf Drigalskinährböden nicht stets erfolgt, wird wohl an der anderen Zusammensetzung liegen, vielleicht üben die verschiedenen Substanzen des Endoagars einen leicht schädigenden Einfluß auf die Keime aus oder verhindern bei diesen Bakterien den Reiz des vorhandenen Milchzuckers.

Weil es anscheinend so leicht gelingt, diesen Stämmen ihre erlangte Fähigkeit zu nehmen, so wurden Versuche mit Zwischenschalten von Passagen auf milchzuckerfreien Nährboden angestellt. Mit gewöhnlichem Schrägagar erzielt man nicht denselben vollen Erfolg, da nach Rückimpfung in die Lösung nach 24 Stunden schon eine schwache Rötung auftritt. Zu entscheiden, ob diese daher rührt, daß nur einzelne Keime noch die Säure produzieren können, oder ob alle Individuen Säure, aber nur sehr wenig bilden, ist nicht möglich, weil hier die Endoplatte versagt. Auch der Aufenthalt in Bouillon brachte die sofortige Säurebildung nicht ganz zum Schwinden, wohl war sie sehr reduziert.

Am sichersten kann man den Stämmen ihr Vermögen nehmen, wenn man sie eine Passage machen läßt durch unsere Nährlösung ohne den Laktosezusatz, eventuell statt dessen Traubenzucker hinzufügt, um ein kräftigeres Wachstum zu erzielen. Damit hat man stets Erfolg.

Das ist ein prinzipieller Unterschied dieser Stämme gegen die früheren. Es scheint, daß sich hierbei alle Stämme gleich verhalten. Zwar kann



man das aus dem Fehlen von sekundären Veränderungen in den Kolonien auf unserem gewöhnlichen Endoagar nicht schließen, weil dort der Zucker wohl keinen Einfluß ausübt. Um hinter das Geheimnis zu kommen, untersuchte ich zunächst, ob denn der Unterschied, den wir zwischen festen und flüssigen Nährböden fanden, erhalten blieb, wenn wir beide bis auf den Agargehalt genau gleich zusammensetzten. Der gewöhnliche Endoagar enthält außer Agar und Bouillon noch 1 Proz. Pepton, 1 Proz. Kochsalz und 1 Proz. Milchzucker nebst Fuchsin und Natriumsulfit. Mein Versuchsagar wurde nun so zusammengesetzt: Pepton 2·5, Dinatriumphosphat 2·5, NaCl 5·0, Milchzucker 5·0, Aqua dest. 1000·0, Agar 17·0. Daraus erhält man einen ziemlich hellen Agar, dem, wie gewöhnlich, Natriumsulfit und Fuchsin zugesetzt wird. Darauf wurden die beiden Stämme ausgestrichen und nach wenig mehr als 24 Stunden zeigten alle Kolonien, die etwas kleiner waren als sonst, den typischen, metallisch schimmernden Fuchsinglanz wie ein B. coli. Die Kolonien waren alle in sich gleichmäßig gestaltet, so daß man von Unterschieden zwischen einzelnen Keimen nichts bemerken konnte. Wir haben also hier die gleiche Säurebildung, auf festen wie in flüssigen Nährböden. Es fragt sich, worin die Ursachen dafür liegen, daß auf gewöhnlichem Endoagar keine Säuerung eintritt. Der geringere Peptongehalt ist nicht die Ursache; denn Lösungen mit 1 Prozent Pepton verhielten sich wie sonst, und unser neuer Agar ermöglichte mit 1 Prozent Pepton gleichfalls die Zersetzung. Vielleicht ist aber der Sauerstoff, bzw. die Verminderung desselben von Einfluß. In der Tat läßt sich leicht zeigen, daß diese Stämme bei anaerobem Wachstum in 24 Stunden reichlich Säure und Gas bilden. Legt man in geschmolzenem und auf 42° abgekühltem Endoagar eine Schüttelkultur in einem Röhrchen an, so findet man nach 24 Stunden die ganze Agarschicht bis ungefähr 1 ^{cm} unter der Oberfläche stark gerötet und durch Gasblasen zerrissen. Die Grenzzone ist weiß geblieben und zeigt keine Blasen, wohl aber Wachstum. Überschichtet man ein geimpftes Röhrchen sogleich nach dem Erstarren mit einer kleinen Menge sterilen flüssigen Agars, so zeigt das ganze Röhrchen kräftige Milchzuckerzersetzung. Also scheint das Fehlen des Sauerstoffs hier das begünstigende Moment zu sein. Umgekehrt zeigt eine ganz dünne Schicht von flüssigem Nährboden in einem großen Gefäß ausgebreitet und beimpft keine deutliche Rötung mehr. Was das Verhalten in der Lösung angeht, so gilt die genannte Frist von 3 bis 4 Tagen nur bei einem Gehalt von 0·5 Prozent Milchzucker. In 1 prozentiger Lösung zeigt sich schon am 3. Tage schwache Rötung, bei 2 prozent. nach 2 Tagen kräftige Rötung und 4 bis 8 prozent. Nährlösung ist meist nach 24 Stunden schon schwach rot und färbt sich bald stärker. Bei 4 Prozent liegt ungefähr das Optimum des Milchzuckers.



Ein Mindestgehalt, unter den man nicht heruntergehen darf, wenn die Keime noch Milchzucker angreifen sollen, läßt sich auch bestimmen. Bei 0·1 Prozent tritt nach 3 Tagen noch eben merkbare Rötung auf, bei 0·05 Prozent nicht mehr, und es wird überhaupt auch kein Zucker zersetzt. Er läßt sich nach 10 Tagen noch quantitativ nachweisen. Dieser Befund weicht von dem früher geschilderten beim B. coli ganz ab, wo auch eine sichtbare Säurebildung nicht auftrat, trotzdem aber die kleinen Zuckermengen, wie 0·05 Prozent, vollständig verbraucht wurden.

Auch bei diesen Stämmen wurde das Verhalten zu anderen Kohlehydraten geprüft. Traubenzucker, Fruchtzucker, Galaktose, Malzzucker, Rhamnose, Arabinose, Mannit, Sorbit erlitten Zersetzung in 24 Stunden, Rohrzucker nur von Stamm B, Dextrin, Raffinose von beiden nicht, Dulzit von A nicht, von B sofort.

Einen sehr interessanten Befund bot Stamm A in rohrzuckerhaltigen Nährböden. In der Lösung trat nach 2 Tagen Vergärung ein. Auf Saccharoseagar aber mit Fuchsinzusatz wuchsen an den ersten beiden Tagen die Kolonien weiß, vom dritten Tage aber zeigten sie Knöpfe in den Kolonien, die bald eine rote Farbe annahmen und aus Rohrzuckervergärern bestanden, wie eine genauere Prüfung ergab. Ein Ausstrich von einem Knopf lieferte nur rot wachsende Kolonien auf der Platte und Zersetzung des Rohrzuckers in der Lösung innerhalb 24 Stunden. Die neue Fähigkeit blieb den Keimen auch auf saccharosefreiem Nährboden erhalten, war also erblich.

Wir haben also hier einen Stamm aus der Coligruppe, der Milchzucker zersetzt und außerdem durch sein Verhalten zu Rohrzucker nach dem bisherigen Sprachgebrauch als ein Bacterium mutabile anzusehen ist. Doch treffen auch für ihn alle Einwände zu, die oben bei den Knopfbildnern auf Laktose eingehend erörtert sind.

Eine häufige Beobachtung könnte noch zu einem Versuch veranlassen, das Entstehen sogenannter mutierender Stämme zu zeigen, wobei man allerdings die Voraussetzung macht, daß es sich um die Wiedergewinnung einer verloren gegangenen Eigenschaft handelt. Bei gewissen infektiösen Prozessen im Menschen- und Tierkörper,[1] bei denen Colibazillen ätiologisch mitwirken, so besonders bei Pyelitis und Cystitis erhält man bei der bakteriologischen Untersuchung des Harnes Bazillen, die kein Laktosevergärungsvermögen zeigen. Auf Drigalskiagar wachsen sie als blaue Kolonien, in Traubenzuckeragar bilden sie kein Gas. Ich habe öfter solche Kolonien weiter geprüft und fand, daß bei der zweiten oder wenigstens bei einer dritten Aussaat von einer solchen Kolonie stets der volle

[1] Vgl. Kruse, a. a. O.



Colicharakter sofort auftrat; man erhielt rote Kolonien auf Endo- und Drigalskiagar, und den Beginn der Rötung in der Lösung nach 6 Stunden.

Auch auf Stuhlplatten findet man nicht selten solche Stämme. Wie dieselben sich bei der ersten Einsaat in unsere Lösung verhalten würden, kann man natürlich nicht feststellen, da man sie doch zuerst auf der Platte diagnostizieren muß.

Es ist hiernach sehr wahrscheinlich, daß Colibakterien durch Aufenthalt im Blut und Gewebe des Warmblütlers ihr Gärungsvermögen für Milch- und andere Zucker verlieren, aber sehr bald auf künstlichem Nährboden dasselbe wieder erlangen können.

Eine gewisse Ähnlichkeit dieses Falles mit den sogenannten Mutationserscheinungen ist nicht zu leugnen. Es lohnte sich wohl, die oben erwähnten mit Giften angestellten Versuche am B. coli mutabile mit tierischen Stoffen zu wiederholen bzw. die mutierten Bakterien durch Tiere hindurchzuschicken, um die Beständigkeit der erlangten Eigenschaften zu prüfen.

Immerhin scheint mir der ganze Vorgang bei den Knopfbildnern ein Prozeß sui generis zu sein, für den man aber die Bezeichnung Mutation, wenn man sie ebenso definiert, wie es nach de Vries für höhere Pflanzen gebräuchlich ist, nicht anwenden kann.

Anders wäre es, wenn man jetzt, nachdem man diese Erscheinungen, die tatsächlich an Mutation erinnern, bei Bakterien kennen gelernt hat, wo sie leichter experimentell zugänglich sind, von hier aus eine Revision des ganzen Mutationsbegriffes vornähme.

So könnten, wie Ehrlich[1] sagt, die Studien an Parasiten an künstlich herbeigeführten Mutationen durch bestimmte biologische Eingriffe, deren Mechanismus genau erklärbar ist, auch ein helles Licht werfen über die so dunklen Fragen der Mutation überhaupt. In dieser Hinsicht sind denn auch sehr bemerkenswert die von Fr. Wolf[2] experimentell erzeugten Mutationen am B. prodigiosus. Die hier auftretenden Erscheinungen, es handelt sich um das Verschwinden der roten Farbe und um Umwandlung derselben in dunkelrot, haben eine größere Ähnlichkeit mit den Verhältnissen bei höheren Pflanzen, besonders hinsichtlich der Zahl. Im Verlauf vieler Generationen tritt auch nur hier und da einmal ganz plötzlich ein Mutant auf und bildet den Ausgangskeim für einen neuen Stamm, dessen Glieder alle die Eigenschaft dauernd behalten. Aber das Unterscheidende und für die Mutationsfrage Wichtige ist die Beeinflußbarkeit dieser Erscheinungen durch Zusätze zum Nährboden. Weiße Mutanten wurden

---

[1] A. a. O.

[2] Fr. Wolf, *Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre.* 1909. Bd. II.

erzielt unter dem Einfluß von Sublimat, die dunkelroten durch Kaliumpermanganat, Kadmiumnitrat und Chromat.

Daß es sich nicht um einfache Modifikationen hierbei handelt, geht daraus hervor, daß Wolf nebenbei auch solche wirkliche Modifikationen nach weiß und blauviolett erzielte, die aber alle verschwanden, wenn wieder normale Lebensbedingungen eintraten.

Zusammenfassung.

I. Man findet bei Stuhl- und Urinuntersuchungen oft Bakterien, die zunächst keinen Milchzucker zersetzen und in Traubenzucker auch kein Gas bilden. Von diesen erlangt ein Teil diese Fähigkeiten nach kurzer Berührung mit der Laktose im künstlichen Nährboden wieder und muß als Colibazillen angesprochen werden.

Es finden sich aber auch, seltener allerdings, Stämme, die als mutierende Arten im Sinne der seit Massini gebräuchlichen Bezeichnung aufzufassen sind. Ihr charakteristisches Merkmal, durch das sie zu diagnostizieren sind, ist die Knopfbildung auf Milchzucker-Agar.

Schließlich gelangten zwei wiederum anders geartete Stämme zur Beobachtung, die auch die Laktose nicht sofort zersetzen können, sondern unter den gewählten Bedingungen, auf einem flüssigen Nährboden mit 0·5 Proz. Milchzucker, dazu 3 bis 4 Tage gebrauchen. Die Keime haben dann ihre Fähigkeit erworben und vererben sie bei steter Berührung mit Milchzucker weiter. Entzieht man sie aber seinem Einflusse, so schwindet auch leicht das Gärvermögen der Keime wieder.

Von diesen beiden Stämmen bietet einer zugleich noch die Eigentümlichkeit, daß er sich Rohrzucker gegenüber in allen Punkten so verhält wie die andern auf Milchzucker mutierenden.

II. Die Untersuchungen der sogenannten mutierenden Stämme ergab — Burris Versuche bestätigend und ergänzend —, daß bei ihnen jedenfalls nicht alle dieselben Erscheinungen auftreten, wie sie de Vries als charakteristisch für die Mutation bei höheren Pflanzen fordert.

1. Die Zahl der auftretenden veränderten Individuen ist viel größer, mindestens über 50 Proz. bei den Bakterien, wahrscheinlich sogar 100 Proz., während bei höheren Pflanzen nur 1 bis 3 Proz. beobachtet werden.

2. Das Laktosevergärungsvermögen tritt nicht sprunghaft auf, sondern wird in allmählich zunehmendem Grad im Verlauf vieler Generationen ausgebildet. Dies läßt sich experimentell dadurch nachweisen, daß man die erbliche Fixierung des partiell erregten Gärungsvermögens bei den

Keimen nachweist. Zur Ausbildung der neuen Fähigkeit ist Vermehrung nötig; ohne Wachstum bleibt der Milchzucker ohne Einfluß auf die Mikroben.

3. Im Gegensatz zum richtungslosen und experimentell unbeeinflußbaren Auftreten der Mutanten bei Pflanzen läßt sich dies bei den Bakterien mit der Sicherheit einer chemischen Reaktion durch Zusatz des entsprechenden Kohlehydrates zum Nährboden, und nur dadurch hervorrufen.

Die erbliche Fixierung der neuen Eigenschaft ist bei den Mikroben doch vielleicht nicht so betont wie bei den höheren Pflanzen, im übrigen beweist sie aber nichts, da auch Adaptionszustände, z. B. an schädigende Stoffe, konstant sein können.

Bedeutsam ist jedenfalls, daß in anderen Fällen die scheinbar plötzlich erworbenen Eigenschaften durchaus keine Neigung haben, sich zu vererben, wie dies bei zwei Stämmen beobachtet wurde, welche die Fähigkeit, Milchzucker zu zersetzen, leicht wieder verloren, wenn die Einwirkung des Zuckers fehlte.

Schließlich ist die Frage, ob der durch sogenannte Mutation erzielte Gewinn einer neuen Eigenschaft nicht etwa nur einen Rückschlag darstellt, ganz allgemein nicht zu beantworten. Bei den oben an erster Stelle genannten Colistämmen ist das sehr wahrscheinlich der Fall.

III. Die in Milchzucker Knöpfe bildenden Stämme werden durch kein anderes Kohlehydrat dazu gebracht. Ein Stamm mit demselben Verhalten zu Rohrzucker wurde auch nur von diesem so beeinflußt.



[Aus dem staatl.-hygien. Institut der Freien und Hansestadt Hamburg.]
(Direktor: Prof. Dr. Dunbar. Abt.-Vorsteher: Prof. Dr. Kister.)

Der Trinkwassersterilisator nach Nogier-Triquet.

Dritte Mitteilung:
Über die Behandlung von Trinkwasser mit ultravioletten Strahlen.

Von

Dr. **L. Schwarz** und Oberarzt Dr. **Aumann**.

Auf Grund unserer bereits veröffentlichten Untersuchungen [1] über die Wirkung ultravioletter Strahlen auf Bakterien und den praktischen Wert des Verfahrens für die Gewinnung von Trinkwasser hatten wir die Überzeugung gewonnen und an der Hand umfangreicher bakteriologischer und technischer Versuche ausführlich begründet, daß der Nutzbarmachung dieser fast überraschend wirkenden und außerordentlich bedeutungsvollen Methode zurzeit noch eine Reihe von Schwierigkeiten rein technischer Art entgegenständen, deren Überwindung allerdings uns auch jetzt noch nicht allzu leicht erscheint. Als die ausschlaggebenden Faktoren zur Erzielung eines einwandfreien Ergebnisses haben wir drei Momente hervorgehoben und zwar eine ausgiebige Bestrahlungsdauer, möglichst gründliche Durchwirbelung des Wassers bei der Bestrahlung und schließlich ausreichend vorbehandeltes, also nicht zu keimreiches Wasser. Wir wollen hier zunächst nochmals betonen, daß wir für die Praxis gerade einer reichlich bemessenen Bestrahlungsdauer große Bedeutung beilegen; wir heben diesen Punkt um so mehr hervor, als von anderen Seiten stets wieder besonderer Nachdruck auf die „momentane" Wirkung usw. gelegt und dementsprechend die Bestrahlungsdauer zu kurz bemessen wird. Auf die Schlüsse,

[1] Schwarz und Aumann, *Diese Zeitschrift.* 1911. Bd. LXIX. S. 1 u. 68.



die sich für uns hieraus ergeben, werden wir im nachfolgenden noch zu sprechen kommen.

Die Erfüllung der genannten drei Forderungen läßt sich ohne große Schwierigkeiten erreichen. Auch die von uns als unerläßlich geforderten Sicherheitsventile dürften wohl heutzutage schon an keinem Apparat mehr fehlen, sofern er als einwandfrei gelten soll. Doch ein kritischer Punkt scheint uns auch jetzt noch die Herstellung sicher funktionierender und nicht allzu zerbrechlicher Brenner für ultraviolettes Licht von genügend langer „Lebensdauer" (speziell Brenndauer) zu sein. Auf die bisher erzielten Fortschritte in der Konstruktion der Quecksilberquarzlampen werden wir an geeigneter Stelle eingehen.

Diese bisherigen Untersuchungen hatten wir an zwei verschiedenen Modellen, einem „Unterwasserbrenner" der Quarzlampengesellschaft Hanau und einem „Überwasserbrenner" der Wettinghouse Cooper Hewitt-Gesellschaft ausführen können.

Es lag uns nun daran, ein eigenes Urteil über den von Courmont und Nogier angegebenen Apparat zu gewinnen, da sowohl diese als auch nachprüfende Autoren über bemerkenswert günstige Ergebnisse mit diesem Apparat berichtet haben. Dank dem Entgegenkommen der L'Ultra-Violet Société anonyme pour la stérilisation des liquides par les Procédés brevetés du docteur Th. Nogier, die uns im Einvernehmen mit Hrn. Prof. Nogier freundlichst für unsere Untersuchungen einen ihrer Apparate (Stérilisateur Triquet Type M. 5) zur Verfügung stellte, sind wir in der Lage gewesen, uns durch eingehende Nachprüfung ein eigenes Urteil über diesen Trinkwassersterilisator zu bilden. Wir möchten auch an dieser Stelle der genannten Gesellschaft, sowie Hrn. Prof. Nogier unseren verbindlichsten Dank für ihre Bereitwilligkeit aussprechen. In gleicher Weise sind wir auch Hrn. Baumeister Linker zu Dank verpflichtet, der uns durch seine vermittelnde Tätigkeit freundlichst zur Seite stand.

Wie aus der Fig. 2 ersichtlich ist, handelt es sich um einen sehr kompendiös und dabei doch gediegen gebauten Apparat aus sorgfältig vernickeltem Eisen, der an einer Holzplatte sauber montiert ist. Die L'ultraviolet-Gesellschaft ist auch bei diesem Apparat dem Prinzip des Unterwasserbrenners, wie es von Courmont und Nogier von Anfang an gewendet wurde, treu geblieben.

Der wagerecht liegende Zylinder C (Fig. 1, Schema I) hat bei einer Länge von 35^{cm} und einem inneren Durchmesser von 12^{cm} einen Fassungsraum von etwa 4 Liter. Das zu behandelnde Wasser passiert auf dem Wege der Zuleitung (Z) das automatisch wirkende, elektromagnetische Ventil *E. V.*, strömt zur Erzielung einer ausgiebigen Durchwirbelung von unten an zwei Stellen in einander entgegengesetzter Richtung in den bestrahlten

Raum ein, umfließt die Lampe und verläßt den Apparat oben in der Mitte durch ein zweimal knieförmig gebogenes Ausflußrohr (*A*). Auf der Unterseite des Apparates befindet sich ein Abflußhahn (*H*), der zur Entleerung bei der Reinigung dient. Wir würden zur Beschleunigung des Abflusses einen Hahn von größerem Querschnitt vorschlagen, da gerade derartige Handgriffe bei der Verwendung solcher Apparate im praktischen Leben mit möglichst geringem Zeitverlust verknüpft sein sollten. Daß die Reinigung leicht und gründlich erfolgen kann, da auch die Innenflächen sauber und glatt poliert sind, ist ein weiterer Vorzug in der äußeren Aufmachung des Sterilisators.

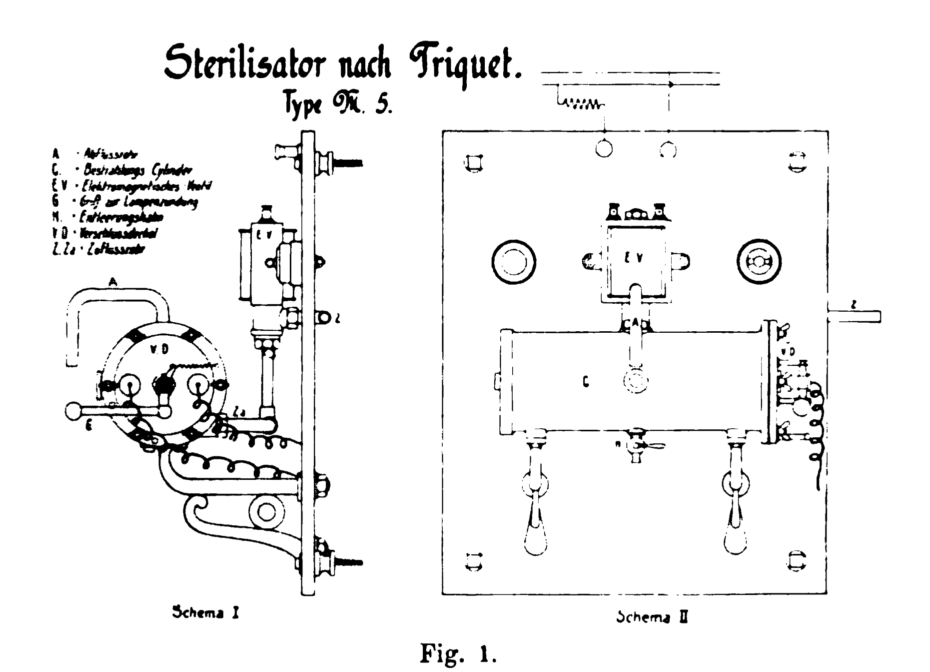


Fig. 1.

Die Lampe selbst ist an dem seitlich angebrachten Verschlußdeckel (Schema II: *V. D.*), der mittels seines Gummiringes durch Mutterschrauben gedichtet wird, senkrecht befestigt und wird wagerecht in den Zylinder eingeführt. Die Form der Lampe ist aus Fig. 2 zu ersehen. Wir haben nur ein einfaches rundes Quarzglasrohr, das in der Mitte in horizontaler Richtung in einem stumpfen Winkel gebogen ist. Eine Isolierung durch einen zweiten Quarzmantel zum Schutze gegen zu starke Abkühlung, wie es z. B. bei dem Unterwasserbrenner der Hanauer Quarzlampengesellschaft der Fall war, fehlt also hierbei. Die Zündung der Lampe erfolgt durch eine geringe Drehung der Lampe um ihre Längsachse mittels eines am Verschlusse befindlichen Hebels (*G*). Diese Art der „Kipp"-Vorrichtung ist wohl als ein Vorteil vor der der üblichen „Schaukel"-Einrichtung zu betrachten, da die Zündung durch möglichstes Vermeiden eines harten

Anschlages von Quecksilber an die Wände schonender für den Quarzmantel verläuft.

Die Stromzuleitungen, die von dem an dem Deckel befindlichen Steckkontakten zur Lampe führen, sind auf dem Wege durch den bestrahlten Raum durch Gummischläuche isoliert. Die Unzulänglichkeit dieser Einrichtung liegt klar zutage; wir wollen schon an dieser Stelle bemerken,

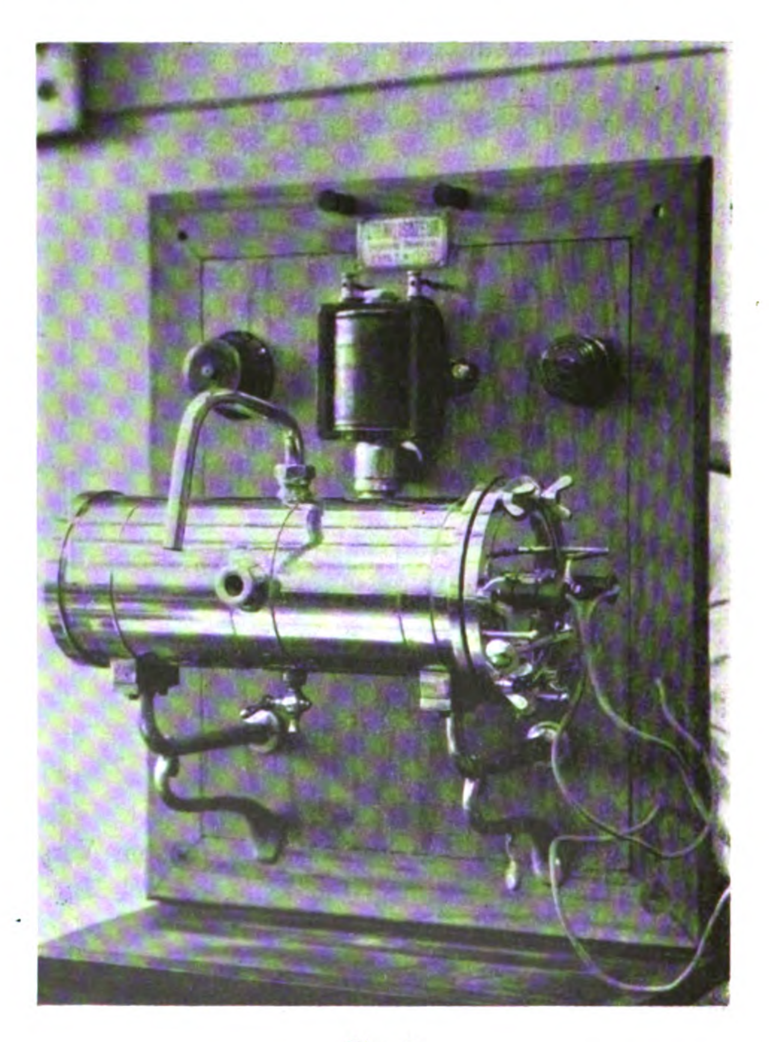


Fig. 2.

daß für den Betrieb in der Praxis eine zweckdienliche Abänderung unbedingt erforderlich ist. Wir werden weiter unten hierauf nochmals eingehen müssen.

Der wirksame Lichtbogen der Lampe beträgt etwa 200 ^{mm}, der Stromverbrauch etwa 5 bis 6 Ampère bei einer Spannung von 35 Volt. Es ist also wiederum bei den gebräuchlichen Stromleitungen (Gleichstrom) von

110 oder 220 Volt Spannung diese durch einen Vorschaltwiderstand auf die erforderliche Voltzahl zu reduzieren. Bemerkenswert ist die hohe Ampèrezahl (5 bis 6 Ampère) gegenüber der Ampèrezahl bei dem Apparat der Westinghousegesellschaft (3 bis $3^{1}/_{2}$ Ampère); um so berechtigter ist wohl ein Hinweis darauf, daß wir auch für diese Lampe bereits auf Grund unserer Untersuchungen[1] eine Stromstärke von $5^{1}/_{2}$ bis 6 Ampère als „nützlich" bezeichnet hatten.

Da die Stromrichtung bei dieser neuen Lampe ohne Einfluß ist, so wird eine jedesmalige Polung vor Anschluß des Apparates nicht mehr erforderlich; eine Schädigung der Lampe durch „falsche Stromrichtung", die bei den früheren Apparaten bei nicht exaktem Vorgehen stets zu fürchten war, ist dadurch ausgeschaltet — für die Praxis ein bedeutender Gewinn.

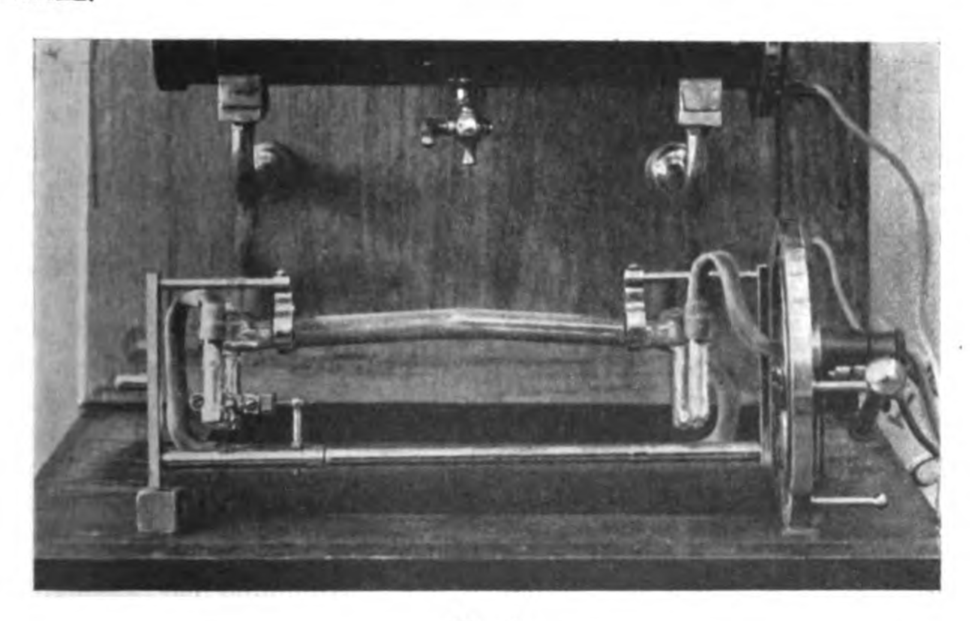


Fig. 3.

Bezüglich der zu liefernden Wassermenge wird im Prospekt der L'Ultra-Violet angegeben, daß „die stündliche Leistungsfähigkeit des Sterilisationsapparates 1000 bis 1500 Liter erreicht, je nach dem Drucke des Wassers", und zwar soll das Wasser sofort nach Inbetriebsetzung der Lampe benutzbar sein, ein Umstand, der bei Verwendung dieser Einrichtung in der Praxis von nicht zu unterschätzendem Vorteil sein würde. Wir müssen aber bezüglich der Leistungsfähigkeit und der zu liefernden Wassermenge schon an dieser Stelle gegen solche allgemeinen Angaben, wie sie in den Prospekt der Firma L'Ultra-Violet enthalten sind, Einspruch erheben. Hierdurch kann

[1] A. a. O. S. 89.

nur erreicht werden, daß die dann mit Sicherheit eintretenden Mißerfolge einem Verfahren zur Last gelegt werden, das an sich Gutes leistet und bei sachgemäßer Anwendung den an einen Trinkwassersterilisator zu stellenden Anforderungen jetzt schon im großen und ganzen genügen kann. Jeder, der sich ausreichend mit der Frage der Sterilisation von Trinkwasser durch ultraviolettes Licht beschäftigt hat, wird bei diesem Apparat und bei dem heutigen Stand der Frage mit uns von vornherein eine Leistungsfähigkeit von 1 ^{cbm} „sterilen" Wassers pro Stunde, bei der weder auf Art des Wassers (Keimzahl), noch Dauer der Bestrahlung usw. Rücksicht genommen wird, als ausgeschlossen bezeichnen müssen. Wir können daher auch, solange nicht durchgängig die absolute und sichere Leistung des Apparates genau festgelegt wird, einer allgemeinen Einführung dieser Wassersterilisatoren für jegliche Art Betriebe nicht das Wort reden. Wir halten die von der Gesellschaft „L'Ultra-Violet" geforderte Regulierung der Leistungsfähigkeit der Apparate, sobald sie für ärztliche Zwecke usw. Verwendung finden, für viel zu eng begrenzt und vertreten den Standpunkt, daß es unbedingt notwendig ist, diese Forderung auf jegliche Art Wasser, das durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht gewonnen wird, auszudehnen — wollen wir uns die bei maximaler Belastung, z. B. in Epidemiezeiten, mit Sicherheit zu erwartenden Enttäuschungen ersparen.

Zur Erzielung vergleichbarer Ergebnisse haben wir uns auch bei der Prüfung dieses Apparates nach Nogier-Triquet im großen und ganzen an die Versuchsanordnungen gehalten, wie wir sie bei unseren früheren Untersuchungen über die Wassersterilisation mit ultraviolettem Licht beschrieben haben. Nur die Methoden zum Nachweis der Sterilität des gelieferten Wassers haben wir bezüglich der Bestimmung der Keimzahlen sowie der Menge des zur Untersuchung gelangenden Wassers in mehreren Fällen noch ausgedehnt. Wir benutzten des öfteren das Eintrocknungsverfahren nach Marmann-Oettinger,[1] sowie den von Hesse[2] angegebenen Nachweis von Bakterien in Wasser durch Filtration durch ein Berkefeldfilter mit Zusatz einer Aufschwemmung von Infusorienerde. Zum Nachweis von Colibakterien trockneten wir nach Marman-Oettinger je 10 ^{ccm} auf Endoplatten ein; nach Hesse wurden bei den entsprechenden Versuchen jeweilig 5 Liter nach seinen Angaben filtriert. Wir verstehen es nicht ganz, aus welchen Gründen sich andere Autoren zur Feststellung des Wertes eines Verfahrens zur Wassersterilisierung mit der Unter-

[1] Marmann-Oettinger, *Diese Zeitschrift*. 1912. Bd. LXXI.

[2] Hesse, *Ebenda*. 1912. Bd. LXXI.

suchung von Mengen von 1·0 bis 2·0 ccm begnügen. Wir halten diese Mengen für durchaus unzulänglich, und zwar um so mehr, als das Verlangen, die Untersuchung auf größere Wassermengen auszudehnen, bei dem heutigen Stand der bakteriologischen Untersuchungstechnik ohne besondere Schwierigkeiten zu erfüllen ist.

Zunächst stellten wir bei Beginn unserer Untersuchungen mittels Fluoreszeinzusatzes wie schon früher die ungefähre Einwirkungsdauer der ultravioletten Strahlen auf die einzelnen Wasserteilchen fest. Wir lassen nachstehend einige Zahlen folgen, die die Bestrahlungdauer annähernd angeben. Es beträgt die Bestrahlungsdauer für

eine	stündliche	Wassermenge	von	50	Liter	ungefähr	18 —21	Sek.
„	„	„	„	100	„	„	9 —10·5	„
„	„	„	„	150	„	„	6 — 7	„
„	„	„	„	200	„	„	4·5 — 5·25	„
„	„	„	„	300	„	„	3 — 3·5	„
„	„	„	„	400	„	„	2·75— 2·6	„

Für die weiteren, höheren Wassermengen lassen sich die einzelnen Zahlen nach den vorstehenden berechnen.

Die Bestrahlungsdauer ist hiernach bei dem Sterilisator Nogier-Triquet verhältnismäßig sehr gering, wenn wir bedenken, daß wir bei dem Apparat Westinghouse Cooper Hewitt Type B 2 bei 300 Liter eine entsprechende Zeit von ungefähr 30 Sekunden, also eine etwa 10 mal längere Einwirkung der ultravioletten Strahlen hatten feststellen können. Zuzugeben ist allerdings von vornherein, daß die Wirkung der „Unterwasserbrenner“ eine ungleich raschere und intensivere ist, als die der „Überwasserbrenner“, so daß die Bestrahlungsdauer unbeschadet des Ergebnisses erheblich vermindert werden kann.

Die Kulturaufschwemmungen, die als Test zugesetzt werden sollten, haben wir wie auch früher stets sorgfältig filtriert; wir erwähnen dieses nochmals, da aus einer Bemerkung Schröters[1] leicht die Auffassung gewonnen werden könnte, daß wir bei unseren Untersuchungen den Forderungen Nogiers bezüglich der Herstellung von Testaufschwemmungen nicht nachgekommen wären; allerdings geben wir zu, daß wir der Filtration nicht die Bedeutung beilegten, wie es von Henri u. a. geschieht (siehe unsere früheren Mitteilungen S. 4, 11 und 75).

Im übrigen gingen wir bei jedem einzelnen Versuch so vor, daß wir nach Einstellung der gewünschten Durchflußgeschwindigkeit den Apparat

[1] Schroeter, *Diese Zeitschrift.* 1912. Bd. LXXII. S. 199.

zunächst wieder entleerten und mit Wasser, das durch Kochen sterilisiert war, wieder auffüllten. Auch das Ausflußrohr haben wir zur Erzielung einwandfreier Ergebnisse stets vorher sterilisiert.

Die Länge unserer Versuche dehnte sich anfangs auf eine Stunde aus, später wurden die Versuche jedesmal ungefähr 2 Stunden lang fortgeführt. Gegen Abschluß unserer Untersuchungen führten wir noch einige Versuche von etwa 7 bis 9 Stunden Dauer aus. Länger dauernde Versuche anzustellen war uns aus äußeren Gründen nicht möglich, schien uns aber zur Gewinnung eines Urteils auch nicht mehr notwendig, nachdem wir von Herrn Baumeister Linker inzwischen Mitteilung erhalten hatten, daß bei einer ausgedehnteren Brenndauer ein Trockenbrennenlassen der Lampe in Zwischenräumen von 3 bis $3^1/_2$ Stunden erforderlich sei, um eine sonst auftretende stärkere „Metallisierung" der Lampe zu verhindern.[1]

Wir wollen nun zunächst die von uns erzielten bakteriologischen Ergebnisse besprechen. Um nicht allzu ausführlich zu werden, haben wir die Ergebnisse gedrängt zusammengestellt und tabellarisch angeordnet.

Die bei Zusatz von Leuchtvibrionen — also wenig resistenten Mikroorganismen — unter wechselnden Keimzahlen und Bestrahlungsdauern erzielten Ergebnisse gibt Tab. I des näheren an.

Der Sterilisationserfolg war somit nach vorstehendem bis zu einer Wassermenge von 250 Liter pro Stunde selbst bei einer Keimzahl bis zu 71000 Keimen pro Kubikzentimeter auch in Proben von 200 ccm ein vollkommener. Die Bestrahlungsdauer ist dabei auf rund 4 Sekunden festzusetzen.

Bemerkenswert ist hierbei die außerordentliche Wirkung selbst noch bei den hohen Keimzahlen, wodurch der Vorteil der Unterwasserbrenner vor den Überwasserbrennern besonders deutlich dargelegt wird. Wir müssen aber schon hinzufügen, daß sich auch bei diesen bezüglich der Keimzahlen Einschränkungen ergeben, auf die wir später noch zurückkommen. (Vgl. Tab. V.)

Mit abnehmender Bestrahlungsdauer werden dann die bakteriologischen Ergebnisse ungünstiger. Bereits bei einer Geschwindigkeit von

---

[1] Anm. bei der Korrektur. Nach inzwischen uns zugegangener Mitteilung soll ein mehrmaliges kurzes Aus- und Einschalten der Lampe ohne Entfernung des Wassers bei geschlossenem Zufluß alle 3 bis 4 Stunden zur Beseitigung der Metallisierung genügen. Durch diese Maßnahme sollen die im Rohre verstreut befindlichen niedergeschlagenen Quecksilbertröpfchen mechanisch mit fortgerissen werden. Es empfiehlt sich dann, das Trockenbrennen etwa alle 12 Stunden vorzunehmen.

Tabelle I. Vibrionenversuche.

Laufende Nummer	Wassermenge pro Stunde in Litern	Ungefähre Bestrahlungsdauer in Sekunden	Dauer des Versuches in Stunden	Keimzahlen des Rohwassers innerhalb der Grenzen von	Behandeltes Wasser: Plattenzählung 2 ccm: Anzahl der Proben	Plattenzählung 2 ccm: Keimzahlen	Anreicherungen 10 ccm: Anzahl der Proben	10 ccm: positiv [1]	10 ccm: negativ [2]	Anreicherungen 200 ccm: Anzahl der Proben	200 ccm: positiv [1]	200 ccm: negativ [2]	Volt	Amp.	Temperatur (Grad C): Rohwasser	Temperatur (Grad C): Beh. Wasser
1	100	10	1	600— 6200	19	0	19	0	19	15	0	15	30—32	5·6	14·0	15·9
2	100	10	1	40— 67600	19	0	19	0	19	15	0	15	32	5·6	14·0	16·0
3	150	6—7	1	150— 190	19	0	19	0	19	15	0	15	—	—	—	—
4	150	6—7	1	7700— 9000	19	0	19	0	19	15	0	15	32	5·8	13·5	15·0
5	150	6—7	1	31000— 52000	19	0	19	0	19	15	0	15	32	5·8	13·5	15·0
6	200	5	1	43400—117000	19	0	19	0	19	15	0	15	32	5·5	13·5	14·0
7	250	4	1	43400— 71000	8	0	8	0	8	8	0	8	33	5·4	13·5	14·0
8	300	3—3·5	1	53000— 96000	19	0	19	2	17	15	15	0	33	5·6	13·0	13·6
9	720	1·5	1	33100— 88000	8	5—27	8	7	1	8	8	0	33	5·5	12·5	12·9

[1] positiv = Nachweis spezifischer Keime.
[2] negativ = steril.

300 Liter pro Stunde — Bestrahlungsdauer etwa 3 bis 3·5 Sekunden — konnten wir in sämtlichen untersuchten 200 ccm-Proben des behandelten Wassers die Testbakterien nachweisen; bei Untersuchung von nur 10 ccm dagegen nur in 2 Fällen; die angesetzten Zählplatten waren noch steril. Diese Zahlen zeigen wohl auch mit Deutlichkeit, wie wenig ausreichend die Untersuchung geringer Wassermengen zur Beurteilung eines Sterilisationsverfahrens ist, und daher weisen wir immer wieder auf die Notwendigkeit hin, größere Wassermengen auf Sterilität zu prüfen.

Bei noch höheren Geschwindigkeiten waren die Ergebnisse entsprechend ungünstiger, immerhin war selbst bei einer Geschwindigkeit von 720 Liter pro Stunde, also bei einer Bestrahlungsdauer von etwa 1·5 Sekunden, die Keimreduktion eine äußerst wirkungsvolle: von 33000 bis 88000 Keimen pro Kubikzentimeter des Rohwassers waren nur 5 bis 27 Keime im behandelten Wasser nachweisbar.

Durch diese Versuche mit wenig resistenten Bakterien war für uns nun schon ein deutlicher Hinweis auf die für die Praxis in Betracht kommende Grenze des sicheren Leistungsvermögens des Sterilisators gegeben; sie mußte wohl etwas niedriger liegen, wenn auch die Unterschiede immer nur geringer sein würden.

Die nächsten Versuche mit den als Standard für Typhusbazillen geltenden Colibazillen verliefen, auch entsprechend der etwas höheren Resistenz dieser Mikroorganismen, weniger günstig als unsere ersten Ergebnisse; sie finden sich in Tabelle II zusammengestellt.

Wählten wir danach also eine Geschwindigkeit von 150 Liter pro Stunde, also eine Bestrahlungsdauer von etwa 6 bis 7 Sekunden, so konnten wir auch bei Keimzahlen bis zu 21000 keimfreies Wasser erzielen. Auch bei Untersuchungen von 5 Liter Wasser nach Hesse erwies sich der Sterilisationseffekt als ein vollkommener.

Stiegen wir aber dann mit der Liefermenge und verringerten dementsprechend die Bestrahlungsdauer, so erhielten wir bei verhältnismäßig niedriger Keimzahl noch ein zufriedenstellendes Ergebnis (200 Liter Wasser pro Stunde, 5 Sekunden Bestrahlungsdauer, 300 bis 1000 Keime pro Kubikzentimeter Rohwasser; alle Proben einschließlich 200 ccm steril). Mit höheren Keimzahlen (über 2000) jedoch wurden — bei gleichbleibender Liefermenge und Bestrahlungsdauer — die Ergebnisse bereits erheblich beeinträchtigt und fielen naturgemäß dann bei gesteigerter Liefermenge (250 und 300 Liter) noch ungünstiger aus — wenn auch, wie stets, eine ganz erhebliche Keimverminderung eintrat.

Unsere weiteren Versuche schließlich, die wir mit Prodigiosus als Testzusatz vornahmen, haben wir in Tabelle III aufgeführt.



Tabelle II. Coliversuche.

Laufende Nummer	Wassermenge pro Stunde in Litern	Ungefähre Bestrahlungsdauer in Sekunden	Dauer des Versuches in Stunden	Keimzahlen des Rohwassers innerhalb der Grenzen von	Behandeltes Wasser: Plattenzählung 2 ccm: Anzahl der Proben	Plattenzählung 2 ccm: Keimzahlen	Anreicherungen 10 ccm: Anzahl der Proben	10 ccm: positiv[1]	10 ccm: negativ[2]	Anreicherungen 200 ccm: Anzahl der Proben	200 ccm: positiv[1]	200 ccm: negativ[2]	Volt.	Amp.	Temperatur (Grad C): Rohwasser	Temperatur (Grad C): Behand. Wasser	Bemerkungen
1	150	6—7	1	300— 400	9	0	9	0	9	9	0	9					Hesse 5 Liter — Oettinger-Marmann 6×10 ccm —
2	150	6—7	1	9800—15900	19	0	14	0	14	14	0	14					Hesse 5 Liter — Oettinger-Marmann 3×5 ccm —
3	150	6—7	1	15200—21000	14	0	14	0	14	7	0	7					
4	200	5	1	300— 1000	16	0	16	0	16	13	0	13					
5	200		1	2300— 5100	14	0	14	2	12	9	5	4	33	6·0	12·2	13·1	
6	200		1	15700—23400	8	0	8	6	2	8	8	0	33	5·6	12·5	13·2	Hesse 5 Lit. 600 Keime Oettinger-Marmann 4×10 ccm 5 Keime.
7	250	4	1	9200—12600	8	0	8	8	0	8	8	0					Hesse 5 Lit. 135 Keime Oettinger-Marmann 5×10 ccm 2 Keime.
8	300	3—3·5	1	14300—22300	14	0	14	9	5	10	10	0	33	5·6	12·5	13·1	Hesse 5 Lit. 1500 Keime Oettinger-Marmann 8×10 ccm 31 Keime.

[1] positiv = Nachweis spezifischer Keime. [2] negativ = steril.

Tabelle III. **Prodigiosusversuche.**

Laufende Nummer	Wassermenge pro Stunde in Litern	Ungefähre Bestrahlungsdauer in Sekunden	Dauer des Versuches in Stunden	Keimzahlen des Rohwassers innerhalb der Grenzen von	Behandeltes Wasser: Plattenzählung 2 ccm: Anzahl der Proben	Behandeltes Wasser: Plattenzählung 2 ccm: Keimzahlen	Behandeltes Wasser: Anreicherungen 10 ccm: Anzahl der Proben	Anreicherungen 10 ccm: positiv[1]	Anreicherungen 10 ccm: negativ[2]	Anreicherungen 200 ccm: Anzahl der Proben	Anreicherungen 200 ccm: positiv[1]	Anreicherungen 200 ccm: negativ[2]	Volt.	Amp.	Temperatur (Grad C): Rohwasser	Temperatur (Grad C): Behand. Wasser	Bemerkungen
1	150	6—7	1	430— 460	14	0	14	0	14	9	0	9	33	5·9	12·8	14·0	Hesse 5 Liter —
2	150	6—7	1	400— 1200	14	0	14	0	14	10	0	10					
3	150	6—7	1	10000—15000	19	0	19	0	19	15	0	15	34	5·5	6·5	8·2	
4	200	5	1	300— 1000	16	0	16	1	15	12	7	5					Hesse 5 Liter 100 K.
5	200	5	1	2800— 5000	14	2×1 Keim	14	2	12	9	4	5					
6	200	5	2	2700— 3000	19	0	19	1	18	15	4	11	31	6·0	13·0	13·9	Hesse 5 Liter 25 K.
7	250	4	1	5000— 8000	14	0	—	—	—	10	10	0	32	5·9	13·1	14·0	Hesse 5 Liter 50 K.
8	300	3—3·5	1	1200	17	5—16 Keime	17	17	0	14	14	0					

[1] positiv = Nachweis spezifischer Keime.
[2] negativ = steril.

Wie durch die höhere Resistenz des Prodigiosus[1] leicht erklärlich wird, hatten wir bei diesen Versuchen ein wiederum ungünstigeres Ergebnis als bei den Untersuchungen mit Bacterium coli. Wir erhielten nur bei einer Bestrahlungsdauer von etwa 7 Sekunden (150 Liter pro Stunde) stets ein steriles Wasser. Mengen von 200 Liter (Bestrahlungsdauer 5 Sekunden) erwiesen sich auch bei nicht sehr hohen Keimzahlen (300 bis 1000) — mit denen wir unter praktischen Verhältnissen wohl bei grob vorgereinigtem Wasser ungefähr zu rechnen haben — schon als nicht mehr einwandsfrei; in 200 ccm fanden sich in einem Versuch nach Hesse (untersuchte Wassermenge 5 Liter) durchschnittlich noch 4 spezifische Keime. Die Versuche mit Liefermengen von 250 und 300 Liter pro Stunde ergaben ebenfalls kein keimfreies Wasser mehr, bei Mengen von 300 Liter wurden bereits auf den Zählplatten die spezifischen Keime nachgewiesen.

Von welcher Bedeutung, wie bereits oben bemerkt, die Keimzahl des Rohwassers tatsächlich für die Erzielung eines sterilen Wassers ist — selbst bei einer Bestrahlungsdauer von 6 bis 10 Sekunden, die wir eben unter dem Gesichtspunkt der an sich überraschend schnellen Wirkung der ultravioletten Strahlen als eine „lange" bezeichnen müssen — mag noch die folgende Tabelle IV zeigen.

Tabelle IV.

Testbakterien	Wassermenge Bestrahl.-dauer	Keimzahl		Anreicherung		Bemerkungen
		Rohwasser 1·0	Behand. Wasser 2·0	10·0	200·0	
Prodigiosus	100 Liter 10 Sek.	230 000	0	+	+	in 1 Stunde 3 Proben
	150 Liter 6—7 Sek.	530 000	0	+	+	in 1 Stunde 4 Proben

Wir sind uns wohl bewußt, daß unter natürlichen Verhältnissen kaum mit solchen Keimzahlen zu rechnen sein wird, wollen aber gerade im Hinblick auf die so oft betonte „momentan" Wirkung zur Erzielung eines sterilen Wassers auf die Wichtigkeit auch der Keimzahl und die

[1] Ein Versuch erwies eindeutig die höhere Resistenz des Prodigiosus gegenüber dem ultravioletten Licht im Vergleich zu Bacterium coli. Wir benutzten ein Rohwasser, in dem sich neben 300 bis 1000 Colibazillen 45 bis 230 Prodigiosuskeime befanden. In dem behandelten Wasser waren sämtliche Colibazillen abgetötet, dagegen konnten wir den Prodigiosus in 10 ccm unter 10 Proben 1 mal, in 200 ccm unter 12 Proben 7 mal nachweisen.

sich daraus mit Notwendigkeit ergebende Forderung einer festgelegten Bestrahlungsdauer hinweisen.

Bevor wir unsere Schlüsse aus den bisherigen Ergebnissen ziehen, bleibt uns noch die Besprechung einiger Dauerversuche übrig, da es für die Praxis erforderlich ist, auch über die Wirkungsdauer der Lampe unterrichtet zu sein. Unsere ersten Dauerversuche führten wir ohne Unterbrechung über einen Zeitraum von 8 bis $8^1/_2$ Stunden fort. Die Tabelle V zeigt die hierbei erzielten Ergebnisse.

Unser erster Dauerversuch unter Verwendung von Bact. coli als Test gab also im allgemeinen recht günstige Ergebnisse. Erst nach $6^1/_2$ Stunden Brenndauer konnten wir in einer 200 ccm Probe den spezifischen Nachweis führen, später entnommene Proben erwiesen sich dann wiederals steril.

Schöner und klarer liegen die Verhältnisse bei dem nächsten Dauerversuch unter Verwendung von Prodigiosus als Test. Innerhalb der ersten 4 Stunden erhielten wir in sämtlichen Proben steriles Wasser. Nach dieser Zeit traten die spezifischen Keime zunächst in sämtlichen 200 ccm Proben auf und waren späterhin auch in 10 ccm Proben nachweisbar. Es kann sich dabei auch nur stets um ganz vereinzelte Keime handeln, denn auf den Zählplatten konnten Prodigiosus nie gefunden werden. Diese Ergebnisse — d. h. also das Nachlassen der Wirkung der Lampe — können tatsächlich nur durch in der Lampe selbst liegende Momente eine einwandfreie Erklärung finden, denn, wie ein Vergleich mit Tabelle III Nr. 3 zeigt, war einmal die Bestrahlungsdauer ausreichend lange gewählt und die Keimzahlen des Rohwassers befanden sich bei weitem unter der noch zulässigen Grenze. Wir mußten daher die Fehlschläge auf die bei längerer Brenndauer eintretende „Metallisierung" („Sublimierung") der Lampe zurückführen, wie uns auch von Herrn Baumeister Linker bestätigt wurde. Die weiteren Dauerversuche führten wir daher so durch, daß wir nach einer Betriebsdauer von 3 bis 4 Stunden nach Entleerung des Apparates die Lampe etwa ein bis zwei Minuten trocken brennen ließen. Wir beobachteten hierbei das Voltmeter und unterbrachen bei Erreichung von etwa 60 Volt den Strom. Diesen Vorgang wiederholten wir etwa 2 bis 3 mal. Für die Praxis würden wir daher empfehlen, 3 mal hintereinander mit jedesmaliger kurzer Unterbrechung $^1/_2$ Minute trocken brennen zu lassen.[1]

Daß wir tatsächlich durch diese Maßnahme wieder einwandfreie Ergebnisse erzielen mußten, stand von vornherein eigentlich schon außer allem Zweifel, denn durch die Unterbrechung des Betriebes kamen wir wieder den gleichen Versuchsbedingungen wie bei den kurzen Versuchen nahe.

[1] Wir verweisen bezüglich dieses Punktes auf die Anmerkung auf S. 126.



Tabelle V. **Dauerversuche ohne Trockenbrennenlassen.**

Testbakterien	Wassermenge pro Stunde. Bestrahl.-dauer	Beginn des Versuches, Zeit der Entnahme	Keimzahl Rohwasser 1·0	Keimzahl Behandeltes Wasser 2·0	Anreicher. 10·0	Anreicher. 200·0	Bemerkungen
Coli	150 Liter	9^{20} V.	—	—	—	—	
	6—7 Sek.	10^{00}	1200	0	—	—	Lampe verlöscht
		10^{30}		0	—	—	
		11^{00}	910	0	—	—	
		11^{30}		0	—	—	
		12^{00}	840	0	—	—	
		12^{30}		0	—	—	
		1^{00}	1230	0	—	—	
		1^{30}		0	—	—	
		2^{00}	530	0	—	—	
		2^{30}		0	—	—	
		3^{00}	175	0	—	—	
		4^{00}	1150	0	—	±	Gesamtdauer 8½ Stunden
		5^{00}	970	0	—	—	
		6^{00}	780	0	—	—	

Testbakterien	Wassermenge pro Stunde. Bestrahl.-dauer	Beginn des Versuches, Zeit der Entnahme	Keimzahl Rohwasser 1·0	Keimzahl Behandeltes Wasser 2·0	Anreicher. 10·0	Anreicher. 200·0	Bemerkungen
Prodigiosus	150 Liter	9^{20} V.	900	0	—	—	
	6—7 Sek.	11^{00}	1800	0	—	—	Lampe verlöscht 11^{10}
		11^{30}		0	—	—	
		12^{00}	3000	0	—	—	Lampe verlöscht 12^{05}
		12^{30}		0	—	—	
		1^{00}	4100	0	—	—	
		1^{30}		0	—	±	
		2^{00}	3200	0	—	+	
		2^{30}		0	+	+	
		3^{00}	3000	0	—	+	
		4^{00}	3000	0	—	+	
		5^{00}	2800	0	+	+	
		5^{30}		0	+	+	Gesamtdauer 8 Stunden
		6^{00}	2000	0	+	+	



Tabelle VI. Dauerversuche mit Trockenbrennenlassen.

Testbakterien	Wassermenge pro Stunde. Bestrahl.-dauer	Beginn des Versuches, Zeit der Entnahme	Keimzahl: Rohwasser 1·0	Keimzahl: Behandeltes Wasser 2·0	Anreicher. 10·0	Anreicher. 200·0	Bemerkungen
Prodigiosus	150 Liter	10^{00}	150	0	—	—	
	6—7 Sek.	11^{00}	200	0	—	—	
		11^{30}		0	—	—	
		12^{00}	600	0	—	—	
		12^{30}		0	—	—	Lampe verlöscht 12^{55}
		1^{00}	800	0	—	—	von 1^{20}—1^{30} Lampe intermittierend trocken gebr.
		1^{30}		0	—	—	
		2^{00}	320	0	—	—	
		3^{00}	200	0	—	—	
		4^{00}	500	0	—	—	Lampe verlöscht 4^{15}
		5^{30}		0	—	—	Gesamtdauer $7^1/_2$ Stunden

Testbakterien	Wassermenge pro Stunde Bestrahl.-dauer	Beginn des Versuches, Zeit der Entnahme	Keimzahl: Rohwasser 1·0	Keimzahl: Behandeltes Wasser 2·0	Anreicher. 10·0	Anreicher. 200·0	Bemerkungen
Leuchtvibrio	50 Liter	10^{00}	28000	0	—	—	
	20 Sek.	10^{30}		0	—	—	
	100 Liter	11^{00}	63000	0	—	—	
	10 Sek.	11^{30}		0	—	—	
	150 Liter	12^{00}	106000	0	—	—	
	6—7 Sek.	12^{30}		0	—	—	
	200 Liter	1^{00}	100000	0	—	—	
	5 Sek.	1^{30}		0	—	—	trocken gebr.
	250 Liter	2^{00}	46000	0	—	—	
	4·0 Sek.	2^{30}		0	—	—	
	300 Liter	3^{00}	21000	0	—	—	
	3·5 Sek.	3^{30}		0	—	+	
	400 Liter	3^{45}	74000	0	—	+	
	2·7 Sek.	4^{00}		0	+	+	

Wir wollen zunächst hier nur die bei diesem Vorgehen erzielten Ergebnisse aufführen und später noch einmal auf die Frage der „Metallisierung“ und ihre Bedeutung eingehen.

Tabelle VI beweist auch die für die von uns geprüfte Lampenart vorliegende Notwendigkeit und Zweckmäßigkeit des Trockenbrennenlassens nach einem etwa 3 bis 4 stündigen Betriebe.

Bei einer $7^1/_2$ stündigen Betriebsdauer erhielten wir also bei interkurrentem Trockenbrennenlassen bei allen Proben steriles Wasser (siehe Prodigiosusversuch). Bei dem Versuch mit Leuchtvibironen ist das Versagen der Sterilisationswirkung gegen Ende des Versuchs nicht auf eine etwaige „Metallisierung“ zurückzuführen — mit der allerdings nach zweistündiger Betriebsdauer auch schon in geringem Grade zu rechnen sein dürfte — sondern auf die von uns aus anderen Gründen gegen Ende des Versuches gewählte zu kurze Bestrahlungsdauer, wie ein Vergleich mit Tabelle I Nr. 8 zeigt. Immerhin beweist auch dieser Versuch, daß bei einer fünfstündigen Betriebsdauer mit interkurrentem Trockenbrennenlassen der Sterilisationserfolg, soweit die Untersuchungsmethodik Schlüsse zuläßt, ein absoluter ist — selbstverständlich nur bei ausreichender Bestrahlungsdauer.

Auf Grund der sich aus den obigen Darlegungen ergebenden Schlüsse ist das **Resultat** unserer Prüfung der Sterilisators Nogier-Triquet **bezüglich der bakteriologischen Ergebnisse als ein durchaus günstiges** zu bezeichnen, — solange die in der Art der Konstruktion bedingten Mängel (Isolierung der Stromzuführung) durch sorgsame Beaufsichtigung ausgeschaltet werden.

Der **Trinkwassersterilisator Nogier-Triquet** ist unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen imstande, auch **bei strengen Anforderungen in der Stunde 150 Liter steriles Wasser** zu liefern. Zweifel an der Sterilität des gelieferten Wassers können wohl nach unseren eingehenden Untersuchungen kaum mehr bestehen, so daß wir das in praktischen Verhältnissen bei einer Bestrahlungsdauer von 7 Sekunden gewonnene Wasser als sicher einwandfrei bezeichnen können. Dieses Urteil glauben wir um so sicherer und überzeugter abgeben zu können, als wir uns bei unseren sämtlichen Untersuchungen stets der diesem Verfahren gesetzten Grenzen bewußt gewesen sind und sie auch demgemäß immer mit in Rechnung gezogen haben.

Wichtiger scheint es uns aber, daß unsere Untersuchungen gezeigt **haben**, von welcher Größe ganz allgemein die **Bestrahlungsdauer** bei den auf dem Prinzip des von uns geprüften **Apparates** beruhenden Trinkwassersterilisatoren (Unterwasserbrenner, **Art** der Durchwirbelung des Wassers, Größe des be-



strahlten Raumes und Konstruktion der Quarzlampe) sein sollte, um unter allen Verhältnissen die Lieferung einwandfreien Wassers sicherzustellen; vorausgesetzt natürlich, daß das Wasser überhaupt für die Behandlung mit ultravioletten Strahlen geeignet ist. Wir glauben unsere Forderung dahin formulieren zu können, daß wir sagen: Trinkwassersterilisatoren für die Behandlung mit ultraviolettem Licht (System Nogier) sind so zu konstruieren, daß sie eine Bestrahlungsdauer von 7 Sekunden sicher gewährleisten. Hierauf sollte bei dem Bau von Wasserversorgungsanlagen mit Behandlung durch ultraviolette Strahlen durchaus Rücksicht genommen werden, um bei größtmöglicher Lieferfähigkeit doch ein absolut einwandfreies Arbeiten zu gewährleisten.[1]

Eine Berechnung der Kosten des Ultraviolettverfahrens bezüglich des unseren Untersuchungen zugrunde liegenden Sterilisators für den Kleinbetrieb läßt sich nur schätzungsweise aufstellen, da ausreichende Erfahrungen in der Praxis unseres Wissens zurzeit noch fehlen.

Die Einrichtung zur Sterilisation von Wasser mit dem Sterilisator Nogier-Triquet Modell *T* im Kleinbetriebe (Hausbedarf, Ärzte, kleine Krankenhäuser, Hotels, Nahrungsmittelbetriebe) kann wohl als verhältnismäßig billig bezeichnet werden. Der Apparat selbst kostet Mk. 360.—, Ersatzlampen kosten Mk. 80.— bei einer Brenndauer von etwa 1000 Stunden. Wie hoch sich die Amortisation dieses Anlagekapitals beläuft, dürfte am sichersten auch nur durch die Praxis festzustellen sein, da bisher über die Haltbarkeit der Lampen und wirksame Brenndauer noch kein bestimmtes Urteil abzugeben ist.

Betrachten wir nun die Kosten für elektrischen Strom allein, so ergibt sich für Hamburg bei einem Verbrauch von 6 Ampère 110 Volt, die KW/Std. technischen Strom mit 20 Pfg. gerechnet, für die Sterilisierung von 150 Liter Wasser ein Betrag von 13·2 Pfg. Diesen Betrag wird man für den Betrieb im kleinen kaum als hoch bezeichnen können, und er wird wohl von den Unkosten bei sonst gebräuchlichen

[1] Auf die verschiedenen Wege zur Gewinnung großer Wassermengen unter Innehaltung der von uns geforderten Bestrahlungsdauer können wir hier nicht eingehen, zumal da auch diese Fragen nicht auf unserem Fachgebiete liegen. Neben der bereits gebräuchlichen Hintereinanderschaltung mehrerer Quarzlampen wollen wir jedoch noch auf die Möglichkeit hinweisen, durch Vergrößerung des Fassungsraumes des Apparates und dadurch zugleich bedingte, bessere Ausnützung der ultravioletten Strahlen den Weg des zu behandelnden Wassers zu verlängern. Die Tiefenwirkung der Quarzlampen beträgt bis zu 35 cm, die größte Entfernung von der Lampe beträgt dagegen bei unserem Apparat z. B. nur 6 cm.



Sterilisationsverfahren auch nicht wesentlich abweichen. Auch bei Mitberechnung des Anlagekapitals dürften kaum erhebliche Unterschiede festzustellen sein. Ein abschließendes Urteil über diese Frage vermögen wir allerdings, wie bemerkt, noch nicht abzugeben.

Wegen der großen Bedeutung, die der Frage der Wassersterilisation mit ultravioletten Strahlen mit Recht zukommt, wollen wir an dieser Stelle eine von H. Peter-Zürich[1] gegebene Kostenzusammenstellung, die zunächst nur für Großbetrieb aufgestellt ist, anführen. H. Peter kommt in seiner ausführlichen Mitteilung über „Neuere Sterilisierungsmethoden für größere Wassermengen, ihre technische und wirtschaftliche Anwendbarkeit" zu nachstehenden Schlüssen:

„Die Kosten der Einrichtung der Ultraviolettbestrahlung sind verhältnismäßig klein, ein Apparat für 50 ^{cbm} Wasserdurchfluß in der Stunde mit 15 Lampen kostet heute Mk. 8000.—. Ersatzlampen kosten etwa Mk. 80.— das Stück, Brenndauer etwa 1000 Stunden. Es ergibt sich hieraus ein Anlagekapital von etwa Mk. 800.— pro 100 ^{cbm} Tagesleistung und daraus folgende Kosten der Behandlung des Wassers:

a) Zins und Amortisation des Anlagekapitals 8 Prozent von Mk. 800.—	Mk. 64.—.
b) Ersatz der Lampen	„ 40.—.
c) Stromverbrauch 37 Watt pro cbm à 5 Pfg. . . .	„ 67.—.
d) Wartung usw.	„ 15.—.
Zusammen	Mk. 186.—.

Ergibt für 100 ^{cbm} Wasser Mk. 0·51, für die Ultraviolettbehandlung allein.

Es ist nun interessant zu untersuchen, wie hoch sich die Gestehungskosten des Wassers in Marseille bei den vier hauptsächlich in Betracht fallenden Methoden stellen würden; ich bin auf folgende Ziffern gekommen pro 100 ^{cbm}:

	Anlagekosten Mk.	Gestehungskosten Mk.
a) Klärung im Stufenfilter, Vorfilter, langsame Sandfiltration	4400	0·95
b) Klärung im Stufenfilter, Vorfilter, Ultraviolett 9·3 KW/Std.	3100	1·30
c) Klärung im Stufenfilter, Vorfilter, Schnellsandfilter 10 ^{m}, Ultraviolett 3·7 KW/Std.	3000	1·08
d) Klärung mit Aluminiumsulfat, Schnellfilter, Ozon nach System Siemens-de Fries	4000	1·48

[1] H. Peter, *Journal f. Gasbeleuchtung u. Wasserversorgung.* 1912. S. 645.



Es ergibt sich daraus, daß die langsame Sandfiltration am billigsten zum Ziele führt und daß bei Verwendung der Ultraviolettbestrahlung ein wirtschaftlicher Vorteil besteht durch Anwendung eines Schnellsandfilters neben Stufenfilter.

Die nachstehende Tabelle enthält die von mir ermittelten Baukosten für die verschiedenen Reinigungssysteme und die Gestehungskosten für je 100 cbm Wasser, wobei ich indes bitte, die Zahlen so aufzufassen, wie ich eingangs andeutete, sie sind nicht als absolute, sondern nur relative, zum Vergleiche benutzbare Angaben anzusehen:

	Anlagekosten pro 100 cbm Tagesleistung Mk.	Gestehungskosten pro 100 cbm Tagesleistung Mk.
1. Langsame Sandfiltration von Seewasser in Zürich, ohne Vorfilter	2400	0·65
2. Vorfilter für Seewasser in Zürich	280	0·088
3. Langsame Sandfiltration mit Vorfilter in Zürich	2680	0·488
4. Stufenfilter Puech-Chabal mit Schnellsandfilter $v = 10^{m}$	2000	0·55
5. Dasselbe mit langsamem Sandfilter $v = 3^{m}$	4400	0·95
6. Koagulierung mit etwa 30 grm Aluminiumsulfat pro cbm inkl. Klärbecken 8 Std. Einwirkung	350	0·28
7. Vorreinigung mit Kaliumpermanganat 2 grm pro cbm, 2 Std. Einwirkung im Klärbecken	80	0·206
8. Amerikanisches Schnellfilter Jewell, Klärung mit Aluminiumsulfat 30 grm pro cbm	1500	0·81
9. Missongfilter als Vorreiniger, einfache Filtration $v = 24^{m}$	1667	0·91
10. Chlorkalkbehandlung ohne Klärung und ohne Filtration	—	0·01—0·03
11. Ozonisierung des Wassers für sich allein etwa	1500	0·60
12. Ozonisierung des Wassers inkl. Vorklärung mit Aluminiumsulfat, Jewellfilter	4000	1·48
13. Ultraviolettbestrahlung für sich allein, 37 Watt Stromverbrauch pro cbm Wasser	800	0·51
14. Ultraviolettbestrahlung, kompl. Einrichtung mit Stufenfilter u. Schnellsandfilter $v = 10^{m}$	3000	1·08

Nach dieser Zusammenstellung kann man die Behandlung des Wassers mit ultravioletten Strahlen jedenfalls nicht als zu teuer bezeichnen —



zumal in Anbetracht der einfachen Einrichtung und der guten Wirksamkeit des Verfahrens.

Wir hoffen, auf die angeführte Zusammenstellung Peters, bei Prüfung eines Apparates für Großbetrieb, nochmals kritisch eingehen zu können.

In unseren bisherigen Ausführungen haben wir bereits, wenn auch nur an wenigen Stellen, darauf hingewiesen, daß wir auch bei den Untersuchungen mit dem Sterilisator Nogier-Triquet wiederum mit einigen technischen Schwierigkeiten zu kämpfen hatten, deren Besprechung uns noch übrig bleibt.

Wir müssen bemerken, daß die von uns auf Grund des Ausfalls der bakteriologischen Untersuchungen als günstig zu bezeichnenden Ergebnisse nur dadurch erzielt werden konnten, daß wir durch sorgfältige Beaufsichtigung und durch die im Laboratorium zur Verfügung stehenden Hilfsmittel auf Mängel und Fehler zeitig hingewiesen wurden und stets in der Lage waren, vorbeugend Abhilfe zu schaffen. Unter den Verhältnissen der Praxis werden daher die nachfolgenden Beanstandungen bedeutend schwerer ins Gewicht fallen und müssen somit einer Einführung derartiger Apparate wohl hinderlich sein.

Die Empfindlichkeit und leichte Zerbrechlichkeit der Lampen liegt naturgemäß in der Art des Materials begründet, so daß sich Beschädigungen an der Lampe auch trotz sorgfältigster Verpackung bei dem Versand nicht vermeiden lassen. Wir erhielten so unter vier Lampen zwei, von denen eine auf dem Transport zerbrochen war, die andere einen Sprung aufwies. Hiermit wird vorläufig noch immer zu rechnen sein. Bestrebungen, durch besondere Konstruktion das den Bruch verursachende Anschlagen des Quecksilbers zu mildern, sind nach uns zugegangener Mitteilung im Gange.

Des weiteren läßt sich scheinbar zurzeit noch nicht eine gleichmäßig hohe Evakuierung der Lampen erzielen, wodurch die Brenndauer erheblich eingeschränkt und ein gleichmäßiges Funktionieren in Frage gestellt wird. Dieser Nachteil wird noch dadurch verstärkt, daß z. B. bei einer Lampe die Herstellung der Dichtung an den Einführungsstellen der Elektroden in die Lampe selbst nicht als einwandfrei bezeichnet werden konnte, da dabei ein Material zur Anwendung gelangte, das sich beim Betrieb an der Innenseite der Quarzröhren niederschlug und dadurch die Wirksamkeit der Lichtstrahlen erheblich beeinträchtigte.

Dagegen können wir dem von Schröter ausgesprochenen Zweifel, daß mit dem bei längerem Betrieb stets auftretenden Nachlassen der Durchsichtigkeit des Quarzglases „die Durchlässigkeit für ultraviolette



Strahlen sicherlich in nicht unbeträchtlichem Maße verringert werden" muß, auf Grund unserer jetzigen Erfahrungen nicht mehr zustimmen. Wir haben den Eindruck gewonnen, daß ein allmähliches Matt- und Rauhwerden des Quarzglases ohne besonderen, hemmenden Einfluß auf die Durchlässigkeit für ultraviolette Strahlen ist, da wir — allerdings unter Einhaltung der sonst notwendigen Maßnahmen (Trockenbrennenlassen), die aber für diese Erscheinung ohne Bedeutung sind — bis zuletzt keine Schwankungen in den Ergebnissen erzielten.

Daß wir auch diesmal bei allen uns zu den jetzigen Untersuchungen zur Verfügung stehenden Lampen plötzliches Verlöschen ohne irgendwelche nachweisbaren Ursachen feststellen mußten, wollen wir nur kurz erwähnen. Im großen und ganzen haben wir diese Erfahrung allerdings bei weitem nicht so häufig gemacht, wie bei den früher von uns benutzten Lampen. Wir halten daher im Hinblick auf das seltene spontane Verlöschen dieser Lampe diesen Nachteil deswegen nicht für besonders schwerwiegend, da das an dem Zufluß befindliche elektromagnetische Ventil stets gut funktionierte und somit bei Betriebsstörungen durch Verlöschen der Lampe einen Abfluß nicht ausreichend bestrahlten Wassers mit Sicherheit verhinderte. Für die Praxis würden wir aber noch vorschlagen, eine in solchen Fällen selbsttätig in Funktion tretende Alarmglocke damit zu verbinden, um zur Vereinfachung des Betriebes eine ständige Beaufsichtigung zu ersparen; noch besser wäre es, durch ein geeignetes Verfahren das spontane Verlöschen überhaupt zu verhindern.[1]

Die bei den Unterwasserbrennern allmählich auftretende „Metallisierung" (Niederschlag von Quecksilber), bedingt durch die starke Abkühlung der Lampe, ist, an sich betrachtet, als ein Nachteil anzusehen, da durch diesen Vorgang die Wirksamkeit der Lampe erheblich beeinträchtigt wird. Da jedoch die dabei auftretenden Niederschläge durch interkurrentes Trockenbrennenlassen wieder völlig beseitigt werden, so sind wir geneigt, dieser Erscheinung keine besondere Bedeutung beizulegen. Wir glauben, bereits oben den Vorteil und die Notwendigkeit des Trockenbrennenlassens in überzeugender Weise dargetan zu haben.

Als letzter und nach unserer Ansicht für die praktische Beurteilung des Trinkwassersterilisators sehr wesentlicher Punkt steht nun noch die Art der Isolierung der Stromzuleitungen innerhalb des Apparates auf dem Wege durch das Wasser zur Frage. Wie wir bereits früher

[1] Anmerkung bei der Korrektur. Nach einer Mitteilung von Hrn. Baumeister Linker ist durch Anbringen eines geeigneten Lichtwiderstandes das spontane Verlöschen der Lampe nunmehr beseitigt.



erwähnt haben, findet die Isolierung in wenig zulänglicher Weise durch Gummischläuche statt. Schon nach nicht sehr zahlreichen Versuchen (insgesamt etwa 14 Stunden Brenndauer) konnten wir feststellen, daß die Gummischläuche mehrere Risse aufwiesen, so daß, da eine sichere Isolierung nicht mehr gewährleistet war, die Gefahr des Eintretens von Nebenschluß bestand. Nach noch kürzerer Zeit trat aber das Rissigwerden der Isolierschläuche auf, als wir bei unseren Versuchen regelmäßig kurze Zeit trocken brannten — eine wie dargelegt ja vorläufig noch nicht zu umgehende Notwendigkeit. Wir haben selbstverständlich stets zeitig genug einen Wechsel der Isolierungen vorgenommen und uns so vor unangenehmen Überraschungen geschützt.

Hieraus ergibt sich bei der jetzigen Konstruktion des Apparates für den praktischen Betrieb die Notwendigkeit, in jedesmaligen Zwischenräumen von höchstens etwa 8 Tagen die der Isolierung dienenden Gummischläuche zu erneuern. Da diese Maßnahme immerhin einen gewissen Grad von Geschicklichkeit verlangt, so werden bei der Empfindlichkeit der Lampen gerade bei den für Hausbedarf bestimmten Apparaten, die unter Umständen einem wenig geeigneten Dienstpersonal in die Hand gegeben werden, doch des öfteren erhebliche Schwierigkeiten entstehen.

Es liegt daher, wie wir glauben, nur im Interesse des an sich sehr brauchbaren Verfahrens, wenn wir die zweckdienliche Abänderung dieser Isolierungen als für die Praxis unerläßlich fordern.[1]

Aber auch trotz dieser verschiedenen Mängel sehen wir in dem Trinkwassersterilisator Nogier-Triquet einen ganz erheblichen Fortschritt auf dem Wege der Wassersterilisation mit ultravioletten Strahlen und wir zweifeln jetzt nicht mehr, daß sich dieses Verfahren mit stetiger Verbesserung und Vervollkommnung der technischen Einrichtungen eine weite Verbreitung sichern wird.

Schlußsätze.

1. Trinkwassersterilisatoren für die Behandlung mit ultraviolettem Licht (System Nogier) sind so zu konstruieren, daß sie eine wirksame Bestrahlungsdauer von 7 Sekunden sicher gewährleisten.

2. Der Trinkwassersterilisator Nogier-Triquet Type M_5 liefert bei einer Bestrahlungsdauer von 7 Sekunden unter Benutzung eines nicht

[1] Nach Mitteilung von Hrn. Baumeister Linker werden bereits in dieser Richtung Vorkehrungen getroffen. Über deren Zweckmäßigkeit werden wir vielleicht später noch berichten können.

sehr keimhaltigen, klaren Wassers in der Stunde 150 Liter sterilen Wassers; bei geringerer Bestrahlungsdauer findet selbst bei stark keimhaltigem, klarem Wasser eine sehr erhebliche Keimreduktion statt.

3. Die Kosten sind mit Rücksicht auf die Lieferung sterilen Wassers nicht als sehr hohe zu betrachten.

4. Weitere technische Verbesserungen sind zurzeit noch erforderlich, bevor eine Einführung des Apparates in die Allgemeinpraxis als empfehlenswert bezeichnet werden kann.

Sonstige Literatur.

Gaston Colin, Dernières Acquisitions dans la domaine des Actions Chimiques et Biologiques de l'Ultraviolet. *Thèse.* Lyon 1912.

Erlwein, Über Wassersterilisation mittels ultravioletter Strahlen. *Journal für Gasbeleuchtung u. Wasserversorgung.* 1911. Nr. 39.

Bujwid, Über die Einwirkung der ultravioletten Strahlen auf Bakterien. *Ebenda.* 1911. Nr. 35.

Courmont, Die Sterilisation des Trinkwassers durch ultraviolette Strahlen. *Ebenda.* 1911. Nr. 27.

Gärtner, Der heutige Stand der Wasserversorgungsfrage. *Ebenda.* 1911. Nr. 36. Diskussion Nr. 37.

Klein, Sind Gesundheitsschädigungen . . . bei Verwendung von Lichtquellen mit einem an ultravioletten Strahlen reichen Spektrum bekannt geworden? *Ebenda.* 1912. S. 303.

Arnaud, Fabry, Moitessier, Rapport presenté . . . de contrôle des essais d'épuration de l'eau de la ville de Marseille. *Techn. sanit.* 1912. Nr. 3—6.

Schneckenberg, Chemische Sterilisierungs-Schnellproben . . . *Journal für Gasbeleuchtung u. Wasserversorgung.* 1912. Nr. 18. S. 432.



[Aus dem pathologisch-anatomischen Institut in Wien.]
(Vorstand: Hofrat **Weichselbaum**.)

Über
Leberveränderungen bei chronischem Alkoholismus.

Von

Dr. Walther Kern.

(Hierzu Taf. I.)

Angeregt durch eine im Jahre 1907 erschienene Publikation von v. Baumgarten (1) „Über die durch Alkohol hervorgerufenen pathologisch-histologischen Veränderungen" habe ich es unternommen, auf Grund des reichen Sektionsmaterials, das mir im Wiener pathologisch-anatomischen Institut zur Verfügung gestellt wurde, das vorliegende Thema zu verarbeiten.

v. Baumgarten hebt in Übereinstimmung mit v. Hansemann hervor, daß zwar Menschen mit Zirrhose häufig Potatoren sind, daß aber nicht umgekehrt Potatoren häufig mit Leberzirrhose behaftet sind. In dem Sektionsmaterial v. Baumgartens fanden sich bei Potatoren nur 5 bis 6 Prozent Leberzirrhosen, in vielen Fällen, aber nicht regelmäßig, diffuse Fettlebern von rein infiltrativem, nicht degenerativem Charakter und ohne Erscheinung einer Zirrhose. Die klinischen Erfahrungen erhärtet v. Baumgarten durch das Experiment. Trotz der Verabreichung von großen Dosen Alkohol (subkutan und von der Darmschleimhaut aus) während vieler Monate konnten nicht einmal mikroskopisch Andeutungen von Zirrhosen, ebensowenig Parenchymdegenerationen oder Nekrosen nachgewiesen werden, sondern lediglich hämorrhagische Erosionen der Magenschleimhaut, als einziger Ausdruck einer Organschädigung. Daß sich diese Resultate — davon abgesehen, mit welcher Vorsicht auf Grund des



Tierexperimentes Schlußfolgerungen für den menschlichen Organismus gestattet sind — keiner allgemeinen Zustimmung erfreuen, führt auch v. Baumgarten rückhaltlos an.

Ich habe gleichfalls bei Durchsicht der Literatur über experimentell erzeugte Leberveränderungen die widersprechendsten Ansichten vertreten gefunden. Deren Aufzählung im einzelnen würde mich jedoch zu weit führen und ebensowenig dem Zwecke meiner Ausführungen entsprechen, die sich ausschließlich auf Sektionsmaterial stützen. v. Hansemann hat hier den Weg gewiesen, nämlich die Lebern von Potatoren, die aus anderen Gründen zur Sektion kommen, auf latente Frühstadien der Zirrhose zu untersuchen, um zur Erkenntnis der Bedeutung des Alkohols in der Ätiologie und Genese der Zirrhose zu kommen. Naunyn (2) hat bereits im Jahre 1904 als Korreferent in der deutschen pathologischen Gesellschaft auf Grund des von ihm benützten Sektionsmaterials den Satz ausgesprochen, daß unter den Ursachen der Zirrhose der Alkohol voranzustellen sei. Von 135 Männern waren 83 geständige Trinker, 18 geständige Säufer, unter den 35 Frauen waren 7 geständige Trinker. In 19 Fällen war Lues, in 13 Fällen (davon 4 Trinker) Typhus, in 8 Fällen Malaria (davon 5 Potatoren) vorangegangen, unter den 35 Frauen wurde bei 6 Frauen früher durchgemachtes Puerperium festgestellt. Auf einem anderen Standpunkt steht Fahr (3), der seine Angaben dem Sektionsmateriale des Hamburger Hafenkrankenhauses entnimmt. Nach Fahr ist das konstanteste und charakteristischste Merkmal des chronischen Alkoholikers die Fettleber und die fettige Degeneration der Leber. In 300 Fällen von Fettlebern kam es nur 19 mal zu einer sekundären Schrumpfung des Organs. Aus einer Zusammenstellung von 309 Fällen von Potatoren geht hervor, daß 11 Alkoholiker an Leberzirrhose starben, 2 Alkoholiker mit Leberzirrhose an anderen Krankheiten, dem gegenüber allerdings unter 319 Nicht-Potatoren nur ein Fall von tödlich verlaufender Leberzirrhose zu vermerken ist. Ähnliches ist einer Statistik d'Amatos (4) zu entnehmen. Ich zitiere das Ergebnis daraus: „Die Leberzirrhose befällt in erster Linie Trinker, aber selten in bezug auf die enorme Zahl von Trinkern; bei der Hälfte der Fälle fehlt jede Angabe über Alkohol." Derselben Ansicht ist Klopstock (5), der auf Grund statistischer Angaben der Meinung ist, daß die große Masse der Potatoren von der Zirrhose verschont bleibt und über die Hälfte der Fälle von Zirrhose jede Beziehung zu chronischem Alkoholgenuß vermissen läßt. In derselben Arbeit werden die Ergebnisse der Untersuchung an 25 Potatorenlebern mitgeteilt. Die Parenchymschädigungen charakterisiert Klopstock folgendermaßen: Die Lebern sind entweder vergrößert und teigig, oder von normaler Größe und schlaffer Konsistenz, die Verteilung des Fettes diffus



oder unregelmäßig. Mehrfach deutliche Unregelmäßigkeit des azinösen Aufbaues, zum Teil regenerierte Leberzellen, vereinzelt Gallengangswucherungen, in einem Fall sogar adenomartig. Unter den interstitiellen Veränderungen sind vermerkt: 1 Fall mit schmaler Bindegewebswucherung um die großen und mittleren Gallengänge, 2 Fälle, in denen die Menge des Bindegewebes und deren Kernreichtum stellenweise erhöht waren, 1 Fall mit deutlichen Rundzelleninfiltraten in der Glissonschen Kapsel und um die Zentralvenen, 2 Fälle mit vermehrtem und infiltriertem Bindegewebe und intraazinösen Rundzellen, ferner 2 Fälle, in denen das vermehrte und sich septenförmig zwischen das Parenchym einlegende Bindegewebe von Rundzellen infiltriert ist und kleine Gruppen von Leberzellen, sowie junge Gallengänge umschließt, endlich 1 Fall von ausgebildeter Zirrhose und hochgradig verfetteten Parenchyminseln. Auf die sich an die erwähnten Befunde anknüpfenden Überlegungen Klopstocks, ob die interstitiellen Veränderungen als Reaktion auf die Umgestaltung des Parenchyms oder als direkte Folge der auf die Leber wirkenden Schädigung aufzufassen seien, soll hier nicht näher eingegangen werden. Klopstock teilt noch folgende an Sektionsmaterial gewonnene Zusammenstellung früherer Autoren mit, die über das Auftreten von Leberzirrhose nach Alter, Geschlecht, Beruf und Potatorium vorliegen: Frerichs (6), der dem Alkoholgenuß in der Ätiologie der Zirrhose die erste Stelle einräumte, zählte unter 36 Fällen (20 männliche und 16 weibliche Individuen) 12 geständige Branntweinsäufer. Bamberger verzeichnet unter seinen Zirrhosefällen an Potatoren ungefähr ein Drittel. G. Förster (7) fand unter 3200 Sektionen 31 Fälle von Zirrhose = 1 Prozent (16 zwischen dem 40. und 60. Lebensjahre). H. Lange konstatierte (bei Individuen über 15 Jahren) Leberzirrhose unter 1835 Männern 43 mal = 2·34 Prozent, bei 1296 Frauen 13 mal = 1 Prozent, diffuse Bindegewebshyperplasie bei Männern 49 mal = 2·76 Prozent, bei Frauen 9 mal = 0·7 Prozent; in der Hälfte dieser Fälle bestand chronischer Alkoholismus. Ein ähnliches Zahlenverhältnis fand auch Fürbringer (8) bei den von ihm beobachteten Fällen. Price (9) erwähnt unter 142 Fällen von Zirrhose 72 sichere, 8 bis 9 wahrscheinliche Potatoren, Mangelsdorf (10) in 49 Fällen hypertrophischer Zirrhose 19 geständige Potatoren und Dickinson (11) unter 149 Männern, die in ihrem Gewerbe zu dem Alkohol in irgend einer Beziehung standen, 22 mal Zirrhose, unter 149 anderen Fällen nur 8 mal.

Bei Auswahl der eigenen Fälle aus dem Sektionsmaterial des hiesigen Institutes wurde in der Weise vorgegangen, daß — die Fälle von ausgesprochener schon makroskopisch festzustellender Zirrhose ausgenommen — alle jene Fälle zur Untersuchung gelangten, in denen chronischer Alkohol-

genuß anamnestisch in einem solchen Maße sichergestellt wurde, daß die betreffenden Kranken von den Ärzten der betreffenden Station des Krankenhauses als Potatoren bezeichnet worden waren.[1] Demgemäß wurden alle jene Fälle ausgeschaltet, bei welchen der Alkoholgenuß anamnestisch nicht nachgewiesen werden konnte, wenn man auch einen solchen mit Rücksicht auf den Beruf der betreffenden Personen, auf ihren Habitus oder auf sonstige anatomische Veränderungen, wie z. B. allgemeine Adipositas, hätte vermuten können. Eine Ausnahme hiervon bildete das Kontingent jener Deliranten, bei denen durch die Obduktion solche zerebrale Veränderungen (akutes Hirnödem und chronisches Ödem der Hirnhäute) gefunden wurden, wie sie dem Delirium tremens zukommen, aber sonst keine pathologischen Prozesse nachzuweisen waren, die klinisch ein Delirium tremens vortäuschen konnten; diese wurden, obwohl anamnestisch kein Potus angegeben worden war, ebenfalls zu den Potatoren gezählt. Ich habe auf diese Weise im Laufe von 2 Jahren, in denen 4130 Fälle zur Sektion kamen, die Lebern von 170 Potatoren zu untersuchen Gelegenheit gehabt. Dazu kommen noch 15 Fälle von Laënnecscher Leberzirrhose ohne anamnestische Angaben.

Bei Sichtung des Materials konnten auf Grund der mikroskopischen Untersuchung folgende Gruppen unterschieden werden: Die erste Gruppe umfaßt die Fälle mit typischer Laënnecscher Zirrhose, wobei allerdings die Veränderungen innerhalb gewisser Grenzen schwankten, die zweite Gruppe Fälle mit ausgesprochener Fettzirrhose, die dritte Gruppe Fälle mit beginnender Laënnecscher Zirrhose und die vierte Gruppe Fälle mit beginnender Fettzirrhose; dann gab es eine Anzahl von Fällen, in denen die Veränderungen in der Leber sehr geringgradig waren, wie unten noch weiter ausgeführt werden soll, und endlich bestanden in einer Anzahl von Fällen Erscheinungen von Stauung und andere später zu erwähnende Befunde.

Die erste Gruppe umfaßt 43 Fälle von Laënnecscher Zirrhose, bei welchen schon durch die makroskopische Untersuchung mit Bestimmtheit die Diagnose auf Laënnecsche Leberzirrhose gestellt werden konnte. Auch die mikroskopischen Veränderungen waren stets so weit entwickelt, daß bezüglich der Diagnose „Laënnecsche Zirrhose" kein Zweifel aufkommen konnte. Eine genaue Beschreibung dieser mikroskopischen Befunde erscheint mit Rücksicht auf das allgemein bekannte Bild einer ausgesprochenen Laënnecschen Zirrhose wohl überflüssig. Das männ-

[1] Auf mein Ersuchen wurden von seiten der Herren der Kliniken und Abteilungen des allgem. Krankenhauses genaue Nachforschungen nach vorangegangenem Alkoholgenuß angestellt, wofür ich an dieser Stelle allen diesen Herren für ihre Bemühungen danke.

liche Geschlecht war 38 mal, das weibliche Geschlecht 5 mal getroffen. Die Altersgrenzen bewegten sich zwischen dem 15. und 77. Lebensjahre.

An diese Gruppe reiht sich eine Anzahl von ausgesprochenen Fettzirrhosen an, deren Bezeichnung durch die sehr starke Fettinfiltration und fettige Degeneration neben sonstigen für eine Zirrhose charakteristischen Veränderungen (zellige Infiltrate, Verbreiterung der Glissonschen Kapsel mit Degenerations- und Regenerationserscheinungen des Parenchyms) als gerechtfertigt erscheint. Ihre Zahl ist gering im Vergleiche zu den Zirrhosen vom gewöhnlichen Laënnecschen Typus; ich verfüge nur über 15 Fälle, 11 männliche und 4 weibliche Individuen betreffend. Bemerkenswert ist, daß nur in 3 Fällen die vom Obduzenten gestellte anatomische Diagnose zutraf, indem 7 mal Laënnecsche Zirrhose, 1 mal fragliche Zirrhose und 4 mal andere Prozesse angenommen wurden, und zwar 1 mal Fettinfiltration, 1 mal Fettinfiltration, Stauung und Induration der Leber; in 2 Fällen fehlten spezifische Angaben über die Leber. Die angeschlossene Tafel I stellt eine charakteristische Fettzirrhose dar, die makroskopisch als reine Fettinfiltration bezeichnet wurde.

Einer weiteren Beobachtung sollen 25 Fälle unterzogen werden, die nach dem mikroskopischen Befund als beginnende Laënnecsche Zirrhosen bezeichnet wurden. Sie zeigten bereits Merkmale einer Zirrhose, wie zellige Infiltrate und Verbreiterung der Glissonschen Kapsel, Gallengangswucherungen und Umbau des Parenchyms, nur mit dem Unterschiede, daß diese Veränderungen im allgemeinen in einem geringeren Grade entwickelt waren, als bei einer typischen Laënnecschen Zirrhose, obwohl in solchen Lebern an einzelnen Stellen die genannten Veränderungen auch schon einen höheren Grad darbieten konnten. Ferner konnte in den betreffenden Fällen gewöhnlich auch ein wechselnder, aber niemals sehr hoher Grad von Fettinfiltration der Leberzellen beobachtet werden. Dieses Stadium einer sich entwickelnden Laënnecschen Zirrhose ist darum bemerkenswert, weil es relativ häufig am Sektionstisch übersehen wird. Aus den diesbezüglichen Sektionsprotokollen geht hervor, daß unter den aufgezählten 25 Fällen 2 mal die Diagnose auf parenchymatöse, 1 mal auf fettige Degeneration, 1 mal auf Fettinfiltration und parenchymatöse Degeneration gestellt wurde, endlich daß in 10 Fällen überhaupt keine Angaben über einen Leberprozeß vorlagen. Unter den übrigen 11 Fällen war anatomisch 3 mal Fettzirrhose, 2 mal beginnende Zirrhose, 2 mal fragliche Zirrhose und 4 mal atrophische Zirrhose diagnostiziert worden.

Noch anschaulicher tritt dieses Mißverhältnis zwischen der makroskopischen Diagnose und den mikroskopischen Befunden in der folgenden Gruppe zutage, in der ich 23 Fettzirrhosen in den Anfangsstadien zusammenstellte. In nur 2 Fällen wurde anatomisch eine beginnende



Zirrhose vermutet, über die anderen Fälle liegen folgende makroskopische Diagnosen vor: 3 mal parenchymatöse Degeneration, 7 mal Fettinfiltration, 7 mal fettige Degeneration; in 4 Fällen fehlte jede Angabe. **Faßt man die beiden letztgenannten Gruppen von beginnender Zirrhose zusammen, so ergibt sich daraus, daß unter 68 Fällen 35 mal die makroskopische Diagnostik versagte.** Zur Feststellung der mikroskopischen Diagnose einer beginnenden Fettzirrhose wurde verlangt, daß neben reichlicher Fettinfiltration bereits deutliche Merkmale einer Zirrhose, wenn auch in geringem Grade, nämlich zellige Infiltrate, Vermehrung des Bindegewebes der Glissonschen Kapsel, Gallengangswucherung und ein deutlicher Umbau des Parenchyms vorhanden waren. Der Grad der einzelnen Veränderungen variierte allerdings nicht selten, selbst innerhalb ein und desselben Organes, so daß einmal die Wucherung der Gallengänge, ein anderes Mal die zellige Infiltration und wieder in vielen Fällen die Degenerations- und Regenerationsvorgänge der Acini selbst überwogen. Als nicht uninteressanten Nebenbefund möchte ich eine in manchen Fällen aufgetretene Degeneration einzelner Leberzellen hervorheben, die darin bestand, daß das Protoplasma der Zellen einen eigentümlichen scholligen Zerfall zeigte, während der Kern undeutlich und blaß gefärbt erschien.

20 Fälle, in denen Gallengangswucherungen und zellige Infiltrate nur in geringem Maße vorhanden waren, und außer einer parenchymatösen oder fettigen Degeneration oder Fettinfiltration kein deutlicher Umbau des Parenchyms sich nachweisen ließ, die also strenggenommen die Bezeichnung einer beginnenden Zirrhose noch nicht rechtfertigen würden, wurden in eine weitere Gruppe eingereiht und dazu noch fünf Fälle, die kaum nennenswerte interstitielle und parenchymatöse Veränderungen aufweisen.

Endlich kamen 54 Fälle in Wegfall, die wegen sonstiger pathologischer Prozesse ein Urteil über durch Alkoholismus hervorgerufene Veränderungen nicht gestatteten; es sind dies 38 Fälle mit den Erscheinungen einer Stauung, 12 Fälle mit Miliartuberkulose, 1 Fall von Hepar lobatum, und 3 Fälle mit leukämischen Infiltraten.

Wie ich eingangs erwähnte, wurden in die Zahl der 170 Potatoren auch Deliranten einbezogen. Die Zahl der letzteren beträgt 53; unter diesen fanden sich 3 ausgesprochene Laënnecsche Zirrhosen und 8 ausgesprochene Fettzirrhosen — dies macht zusammen über ein Fünftel aus — 6 beginnende Zirrhosen und 19 beginnende Fettzirrhosen.

Mit dieser Einteilung, die ich innerhalb der 170 Fälle von Potatoren getroffen habe, soll durchaus nicht behauptet werden, daß zwischen den von mir beschriebenen Formen von Zirrhose scharfe Abgrenzungen zu



setzen sind. Sowie es niemals in der Natur streng begrenzte Ausdrucksformen eines fortschreitenden Prozesses gibt, sondern stets nur fließende Übergänge eines Stadiums in das nächstfolgende, so gilt dieser allgemeine biologische Grundsatz auch hier. Es war jedoch notwendig, gewisse Veränderungen auch verschiedenen Grades innerhalb einzelner Gruppen unter einen gemeinsamen Begriff zusammenzufassen, um über das gesammelte Material einen Überblick geben zu können. Dies hervorzuheben erscheint deshalb als geboten, weil der Begriff der beginnenden Zirrhose, den ich auf eine große Zahl von Fällen anwendete, zu Mißdeutungen Anlaß geben oder selbst auf Widerspruch stoßen könnte. Mit der Bezeichnung „Beginnende Zirrhose" sollte nicht mehr gesagt sein, als daß es sich dabei um eine Summe von Veränderungen handelte, die in einem höheren Grade vorhanden, das Bild einer ausgesprochenen Zirrhose in Laënnecschem Sinne wohl darbieten würden. Selbstverständlich wurde bei der Diagnose einer beginnenden Zirrhose auf die verschiedenen Fehlerquellen genau geachtet. Erstens wurde darauf Bedacht genommen, daß die Feststellung eines ganz geringen Parenchymumbaues auf große Schwiergkeiten stoßen kann, da der azinöse Aufbau der menschlichen Leber auch physiologisch kein absolut regelmäßiger ist. Ferner wurde berücksichtigt, daß die Erkennung einer geringen Verbreiterung der Glissonschen Kapsel und einer geringen Zunahme von Rundzellen, die sich spärlich auch in einer normalen Leber im periazinösen Bindegewebe vorfinden, oftmals eine schwierige ist. Endlich wurde darauf geachtet, daß in jeder Leber, die einmal Schaden gelitten hat, Regenerationserscheinungen, wie Gallengangswucherungen und Mitosen innerhalb der Leberzellen vorkommen können. Es wurden darum alle jene 25 Fälle, in denen die genannten Veränderungen nicht in einwandfreier Weise nachzuweisen waren, oder eine dieser Veränderungen vollständig fehlte, in eine besondere Gruppe zusammengefaßt, und nicht mehr unter die Bezeichnung „Beginnende Zirrhose" subsumiert, während jene 54 Fälle, in denen nebstbei andere Veränderungen, wie Stauung, Tuberkulose, Lues oder leukämische Infiltrate, vorhanden waren, ganz ausgeschaltet wurden. Das eine soll hier gleich betont werden, daß eine bloß makroskopische Untersuchung der Leber nicht ausreichte zur Erkennung jener Veränderungen, die sich in den zuletzt erwähnten 25 Fällen vorfanden, ja nicht einmal ausreichte, wie oben auseinandergesetzt wurde, für die Diagnose einer beginnenden Zirrhose.

Über den Begriff der „Fettzirrhose" führe ich hier Gino Ravas (12) Definition an, der dieselbe mit folgenden Worten charakterisiert: „Fettzirrhosen sind einfache Zirrhosen, bei denen eine fettige Degeneration der Leberzellen vorherrscht, sie können vaskulären und biliären Ursprunges,



hypertrophisch und atrophisch sein. Die hauptsächlichste Form ist die hypertrophische, venöse Zirrhose. Ätiologisch kommen Alkohol, Tuberkulose und Infektionskrankheiten in Betracht.“ Ich möchte den Begriff insofern modifizieren, als ich als sehr charakteristisches Merkmal noch die Fettinfiltration dazu nehmen möchte. Der Übergang in ein atrophisches Stadium war unter meinen 15 Fällen von ausgesprochener Fettzirrhose 4 mal festzustellen und wurde auch makroskopisch erkannt. Bezüglich der Genese möchte ich noch bemerken, daß ich auf Grund meines Materiales, in dem ich viele Entwicklungsstadien beobachten konnte, es für wahrscheinlich halte, daß die eigentliche Fettzirrhose als eine sich zumeist in einer Fettleber entwickelnde Zirrhose, und nicht als eine Zirrhose mit sekundärer Fettinfiltration aufzufassen sei. Auch aus diesem Grunde wurden die Fettzirrhosen von den gewöhnlichen Zirrhosen abgetrennt.

Ziehe ich die Ergebnisse aus den vorliegenden Untersuchungen in Betracht, so lassen sich die folgenden Zahlenverhältnisse ableiten: Vergleicht man die Gesamtzahl der ausgesprochenen Laënnecschen Zirrhosen mit der Zahl der Sektionen, die während der zwei Jahre ausgeführt wurden, so ergibt dies ungefähr 1·04 Prozent, rechnet man noch die ausgesprochenen 15 Fettzirrhosen dazu, so erhöht sich diese Prozentzahl auf 1·4. Dieses Prozentverhältnis stimmt im großen und ganzen mit den Angaben der meisten Autoren überein. Zu einem wesentlich von früheren Autoren abweichenden Resultate gelange ich, wenn ich die Zahl der ausgesprochenen Laënnecschen Zirrhose zur Gesamtzahl der Potatoren in Vergleich ziehe. Dies ergibt an 16 Prozent und ungefähr 25 Prozent, wenn man die 15 ausgesprochenen Fettzirrhosen mit einbezieht. Fahr, v. Hansemann und andere sprechen von 5 bis 6 Prozent. Zum Verständnis meiner Resultate verweise ich auf die eingangs vorgebrachte Bemerkung, daß die Lebern nur solcher Potatoren zur Untersuchung herangezogen wurden, über deren Alkoholgenuß sich durchweg verläßliche Angaben ermitteln ließen. Andernfalls hätte sich ohne Frage das Verhältnis zu Ungunsten der Zahl der Leberzirrhosen verschoben, aber auch auf diese Weise würde die Zahl der Laënnecschen Zirrhosen allein 5 bis 6 Prozent zweifellos überschritten haben. Auch den vielfachen Behauptungen, daß in über der Hälfte aller Fälle von Zirrhose jede Angabe über vorherigen Alkoholgenuß fehle, kann ich auf Grund meiner Nachforschungen nicht beipflichten. Unter allen Fällen von Zirrhose konnte ich nur 15 mal! keine Angaben über Alkoholgenuß erhalten. Erwägt man dabei noch, daß vermutlich in dem einen oder andern dieser 15 Fälle der Alkoholgenuß geleugnet worden war, so erscheint die Behauptung d'Amatos und Klopstocks, daß in einem Großteil der Fälle von Zirrhose jede Be-



ziehung zu chronischem Alkoholgenuß zu vermissen sei, als den Tatsachen nicht entsprechend.

Fasse ich überhaupt alle Fälle von Leberveränderungen zusammen, die auf vorherigen Alkoholgenuß zu beziehen sind, so ergibt dies eine Zahl von 111 Fällen, d. h. 2·6 Prozent in bezug auf die Gesamtzahl der Sektionen und 65 Prozent in bezug auf die Anzahl der Potatoren. Dies würde besagen, daß sich in fast zwei Drittel aller Potatoren Leberveränderungen, die das Gewebe der Glissonschen Kapsel und die kleinen Gallengänge betrafen und häufig noch mit Fettinfiltrationen des Parenchyms verbunden waren, durch die mikroskopische Untersuchung feststellen ließen. Wenn von zahlreichen Seiten ein davon völlig abweichendes Resultat mitgeteilt worden ist, so liegt der Grund vermutlich darin, daß viele Autoren sich mit der Feststellung der makroskopischen Diagnose begnügten, ein Vorgehen, das, wie ich gezeigt habe, ganz und gar unzulänglich ist. Fahrs Behauptung, das charakteristischste Symptom des Alkoholismus sei die Fettleber und die fettige Degeneration der Leber, erscheint daher gleichfalls als hinfällig. Übrigens sprechen auch Klopstocks Untersuchungen gegen Fahrs Ansicht, da Klopstock unter den 25 Fällen in seiner Arbeit die oben erwähnten interstitiellen Veränderungen, die sich in einigen Fällen mit einem Umbau des Parenchyms kombinierten, 7 mal in Fettlebern vorfand. Klopstock vermeidet es nur für die Gesamtheit dieser Veränderungen eine einheitliche Bezeichnung zu wählen, gibt aber zu, daß diese Veränderungen obgleich sie bei Potatoren nicht häufig seien, immerhin Nichtpotatoren weit seltener zukämen. Die makroskopische Diagnose der Leberprozesse ist leider aus der Tabelle seiner Arbeit nicht ersichtlich. Die mikroskopischen Befunde Klopstocks decken sich zum Teil mit den meinigen.

Aus der Zusammenstellung der Leberveränderungen bei Deliranten möchte ich noch Folgendes hervorheben: Vor allem ist zu bemerken, daß ein großer Teil von Fettzirrhosen Deliranten betraf. Weiter ist beachtenswert, daß die ausgesprochene Laënnecsche Zirrhose immerhin in ungefähr 5 Prozent vorkam. Ich kann also der weitverbreiteten Ansicht, die Laënnecsche Zirrhose sei unter Deliranten etwas Seltenes, nur so weit zustimmen, daß ich zugebe, die Laënnecsche Zirrhose komme bei Deliranten viel seltener als bei den übrigen Potatoren vor. Auch Laënnecsche Zirrhosen und ausgesprochene Fettzirrhosen zusammengefaßt ergeben gegenüber den gesamten ausgesprochenen Zirrhosen bei den übrigen Potatoren eine Differenz von 7 Prozent. Als Erklärung hierfür will ich ein Zitat aus Naunyns Korreferat in der deutschen pathologischen Gesellschaft anführen: „Der Zirrhose verfallen diejenigen unter den Trinkern,



welche der Alkohol nicht früher fortrafft!" Dieser Satz dürfte namentlich für Deliranten Geltung haben, die, wenn sie nicht dem Delirium als solchem erliegen, häufig an interkurrenten Krankheiten zugrunde gehen, bevor es zur Ausbildung einer Zirrhose kommen konnte.

Was die Qualität des genossenen Alkohols anbetrifft, so stimme ich Naunyns Ansicht zu, daß ein Unterschied in der Häufigkeit der Krankheitserscheinungen nach den verschiedenen Alkoholgenußmitteln nicht festzustellen ist. Ich habe bei einem Vergleiche zwischen der Anzahl der Zirrhosen bei Schnaps-, Bier- oder Weintrinkern keine wesentliche Differenz herausfinden können; dies begegnete schon darum Schwierigkeiten, weil der Bier-, Wein- und Schnapsgenuß sehr oft kombiniert war.

Daß dem Alkohol beim Zustandekommen einer Zirrhose nur eine disponierende und nicht ätiologische Rolle zufalle, wie es v. Baumgarten, v. Hansemann, Klopstock und andere behaupten, erscheint nach den bisherigen experimentellen Untersuchungen, wenn auch durch andere Giftstoffe als Alkohol zirrhoseähnliche Bilder bei Tieren erzeugt wurden, nicht erwiesen. Die Frage entbehrt zwar nicht des Interesses, erhebt sich aber nicht über das Niveau einer theoretisch-wissenschaftlichen Betrachtung, da nun einmal durch zahlreiche unverrückbare Tatsachen der schädliche Einfluß des Alkohols auf die verschiedensten Organe nachgewiesen ist, gleichgültig, ob dies auf direktem oder indirektem Wege geschieht.

Literatur-Verzeichnis.

1. v. Baumgarten, Über die durch Alkohol hervorzurufenden pathol.-histol. Veränderungen. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1907. Nr. 42. — *Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft.* 1908. Bd. XI.

2. Naunyn, *Verhandl. der deutschen pathol. Gesellschaft.* 1904. Bd. VIII.

3. Fahr, *Ebenda.* 1909. Bd. XIII.

4. D'Amato, Über experimentell vom Magen-Darmkanal aus hervorgerufene Veränderungen der Leber und über die dabei gefundenen Veränderungen der übrigen Bauchorgane. Virchows *Archiv.* 1907. Bd. CLXXXVII.

5. Klopstock, Alkohol und Leberzirrhose. *Ebenda.* 1906.

6. Frerichs, *Klinik der Leberkrankheiten.* 1858. Zit. nach Klopstock.

7. Förster, *Inaugural-Dissertation.* Berlin 1868.

8. Fürbringer, *Diskussion. Kongreß für innere Medizin.* 1892. Zit. nach Klopstock.

9. Price, *Guys Hosp. Report.* 1884. Zit. nach Klopstock.

10. Mangelsdorf, *Deutsches Archiv f. klin. Medizin* 1882.

11. Dickinson, *Med. chir. Transaction.* 1873. Zit. nach Klopstock.

12. Gino Rava, Le cirrosi del fegato. *Presso Nicola Zanichelli.* Bologna 1910. Zit. nach: *Wiener klin. Wochenschrift.* 1911.

Erklärung der Abbildung.

(Taf. I.)

Ausgesprochene Fettzirrhose.

A. Reichliche Fettinfiltration.

B. Vermehrtes Bindegewebe der Glissonschen Kapsel mit zelligen Infiltraten.

C. Gewucherte Gallengänge.

D. Mit Blutkörperchen gefüllte Kapillaren.



Die Bedingungen für die Bildung von Bleidampf in Betrieben.

Von

L. Lewin.

Fortschritte in der Bekämpfung der so überaus großen Vergiftungsgefahr durch die Arbeit mit Blei lassen sich erfolgreich nicht durch ein, besonders von Ununterrichteten oft genug beliebtes Hervorheben nur allgemeiner hygienischer, schließlich für alle Betriebsgifte Geltung habender Gesichtspunkte erzielen, sondern, wie ich dies wiederholt dargetan habe, nur durch ein genaues Eingehen auf die Arbeitsweise in jedem speziellen Verarbeitungsgebiete des Bleis oder seiner Produkte. Dazu gehört eine intime Kenntnis der betreffenden Arbeitsprozeduren und die toxikologische Schulung, die Bleigefahr bei jeder von ihnen richtig bewerten zu können, um danach auch die Abwehr einrichten zu können.

Der Übergang von Blei in die Dampfform.

Es ist praktisch toxikologisch von großer Bedeutung, zu wissen, unter welchen Bedingungen Blei verdampft. Exakte Festsstellungen in dieser Beziehung können z. B. unfallrechtlich wichtig werden. So habe ich selbst wiederholt in Obergutachten für das Reichs-Versicherungsamt die Frage beleuchten müssen[1], ob unter gewissen Arbeitsbedingungen beim Rösten von Blei Vergiftung eintreten könnte. Es ist ihr aber bisher nicht die

[1] Lewin, *Obergutachten über Unfallvergiftungen.* Berlin 1912. S. 198, 210.



genügende experimentelle Beachtung geschenkt worden, obschon ihre Beantwortung auch für die eventuelle Einrichtung von Schutzvorrichtungen die entscheidende Grundlage bildet. In dem Folgenden sollen einige positive Untersuchungsergebnisse, die durch das Entgegenkommen des technischen Direktors des Kabelwerkes der Allgemeinen Elektrizitätsgesellschaft, Hrn. Weber, und unter Mithilfe des Hrn. Dipl.-Ingenieurs v. Möllendorf ermöglicht wurden, die vorhandene Lücke ausfüllen helfen.

Die Erhitzung des metallischen Bleis kann, entsprechend dem dabei verfolgten Herstellungs- oder Verwendungszweck, sehr verschieden hohe Grade umfassen. In vielen Betrieben wird das Blei verflüssigt zu Verbleiungen, zu Gießzwecken u. a. m. Schon innerhalb dieser Zweckbestimmungen liegt die Temperatur des Bleibades verschieden hoch. Sie schwankt vom Schmelzpunkt bis zu etwa 600°. Als Schmelzpunkte wurden bisher angegeben: 262°, 282°, 312°, 322°, 325°, 326·2°, 334°. Er scheint nach Bestimmungen, die — zwecks Verhütung der Oxydation — in einem Strom von reinem und trocknem Wasserstoff vorgenommen wurden, bei 326° zu liegen.

Es kann jetzt als sicher gelten, daß beim Schmelzen keine Verflüchtigung des Metalls stattfindet. Aber selbst bei Erhitzung weit über den Schmelzpunkt hinaus findet eine erweisliche Verflüchtigung nicht statt.

Für die Feststellung dieser Tatsache wurde der später noch zu beschreibende ummantelte Bleiofen[1] mit einer Füllung von etwa 500 kg flüssigen Bleis benutzt. Es mußten, ehe man weiterging, die Temperaturen in verschiedener Höhe über dem Bleibad festgestellt werden.

Bei einer **Temperatur von** 500 bis 520° C des geschmolzenen Metalls betrug die Temperatur der über dem Bleibadspiegel stehenden Luft bei einem Abstand von:

1 cm	vom	Bleibadspiegel	etwa	150° C
5 „	„	„	„	130 „
10 „	„	„	„	90 „
20 „	„	„	„	60 „
50 „	„	„	„	50 „

Die Prüfung auf entweichenden Bleidampf bzw. seines Kondensats geschah auf Porzellantiegeldeckeln, die in bestimmten Höhen über dem Bleibadspiegel befestigt und dort verschieden lange Zeit belassen wurden. Als Reagens diente gelbes Schwefelammonium.

[1] Vgl. die folgende Abhandlung.

Die folgende Tabelle zeigt das Ergebnis:

Fortl. Nr.	Temperatur des Bades in Grad C	Abstand des Porzellantiegeldeckels vom Flüssigkeitsspiegel in cm	Temperatur des Luftbades in Grad C	Dauer des Versuches in Minuten	Bemerkungen
1	500—520	1	150	15	Blei mit Schwefelammonium auch nicht in Spuren nachweisbar.
2	500—520	1	150	15	
3	500—520	1	150	30	
4	500—520	1	150	60	
5	500—520	1	150	60	
6	500—520	5	130	600	
7	500—520	5	130	1200	
8	500—520	5	130	1200	

Hiermit kann als erwiesen angesehen werden, daß Blei aus einem Bleischmelzkessel bei Temperaturen von 500 bis 520° C nicht in Dampfform übergeht.

Um dem Einwande zu begegnen, daß die Kondensationsfläche am Porzellantiegeldeckel zu klein sei, um ein definitives Urteil über den von der Gesamtoberfläche des Bleibades eventuell entweichenden Bleidampf zu haben, wurde über dem gleichen ummantelten und mit Ventilatation versehenen Bleischmelzkessel bei abgestelltem Ventilator die Luft aspiriert.

Die Apparatur war die folgende (Fig. 1):

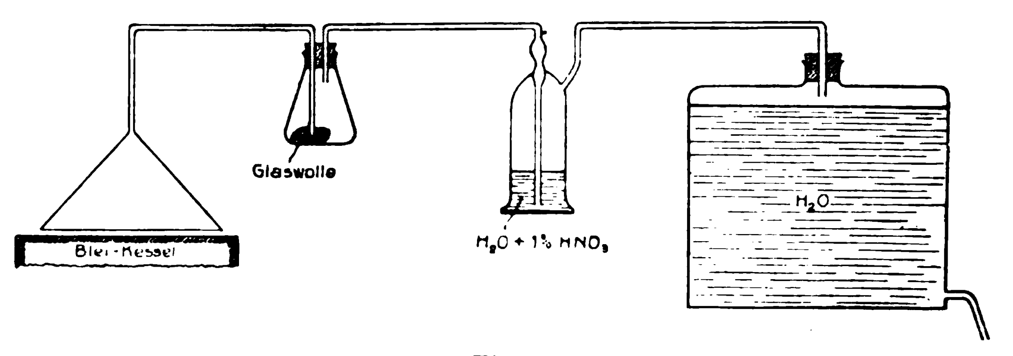


Fig. 1.

Die Temperatur des Bades betrug 470° C, der Abstand des Trichters vom Blei etwa 10 mm, das Volumen der über dem Bleispiegel stehenden Luft etwa 32 Liter. Die Dauer der Absaugung war 61 Minuten.

Nach dem Versuche wurde die Apparatur mit einer 1 prozentigen Salpetersäure abgespült und die Lösungen auf ein kleines Volumen eingedampft.

Blei konnte in keinem Gefäße nachgewiesen werden.



War somit die Unmöglichkeit der Verdampfung bei Temperaturen, die bis um 500° C liegen, sicher dargetan, so mußte weiter geprüft werden, wie sich das Metall bei noch höheren Temperaturen verhielt.

Hierüber liegen bereits einige Angaben vor. So hat Riemsdyk[1], der die Metalle zur Verhütung der Oxydation in einem Strom von reinem und trockenem Wasserstoffgas erhitzt hatte, feststellen können, daß Blei bei heller Rotglut in 1 Stunde 0·5 mg an Gewicht verlor, während Kadmium und Zink, die bei ihrem Schmelzpunkt beständig sind, schon wenige Grade darüber sich zu verflüchtigen beginnen.

Auch bei der Destillation im Vakuum liefert Blei im schwer schmelzbaren Glase bei beginnender Rotglut einen Metallspiegel und zahlreiche Metalltröpfchen, die beim langsamen Erstarren einzelne Kristallflächen annehmen.[2]

Nach einer weiteren Angabe soll Blei bei Luftabschluß unterhalb der Weißglühhitze nicht unmerklich flüchtig sein, bei Luftzutritt aber schon in heller Rotglut Dämpfe von Bleioxyd aussenden.

Eine exakte Temperaturbestimmung der Rotglühhitze des Bleis gibt es aus naheliegenden Gründen wohl nicht. Die Kurven von Greenwood[3] lassen erkennen, daß im absoluten Vakuum bis 1100° C keine Bleiverdampfung stattfindet. Mithin würde erst bei über 1100° C an eine Verdampfung des Bleis zu denken sein.

Carnelley und Williams[4] haben nach einem eigentümlichen Verfahren den Siedepunkt des metallischen Bleis zwischen 1450 und 1600° C und den des Bleichlorids zwischen 861 und 1000° C gefunden.

Es war erforderlich, nach rein praktischen Gesichtspunkten die Feststellung zu erlangen, bei welcher niedrigsten Temperatur die Verdampfung von Blei zustande kommt. Zu diesem Zweck wurden kleine Mengen des reinen Metalls in einem hessischen Tiegel, der mit einem Porzellantiegeldeckel gedeckt war, in geeigneter Weise erhitzt. Es ergab sich, daß bei Temperaturen zwischen

850 und 900° C

die Beschlagprobe auf dem Tiegeldeckel positiv ausfiel. Es waren freilich nur winzige Mengen, die reaktiv als Schwefelmetall auf diese Weise erkennbar waren. Immerhin zeigen diese beiden Grenztemperaturen die niedrigsten an, bei denen der Übergang von Blei in Dampfform stattfindet.

Ich glaubte aber weiter die Möglichkeit in Betracht ziehen zu müssen, daß Blei mit fremden Beimengungen sich anders wie reines Blei

[1] Riemsdyk, *Jahresbericht über die Chemie.* 1869. S. 993.

[2] Schuller, *Annalen der Physik u. Chemie.* 1883. N. F. Bd. XVIII. S. 321.

[3] Greenwood, *Zeitschrift f. Elektrochemie.* Bd. XVIII. Nr. 9. S. 319.

[4] Carnelley u. Williams, *Journ. Chem. Soc.* 1879. Vol. XXXV. p. 563.



verhielte. Man konnte sich vorstellen, daß die Anwesenheit von Stoffen, die bei niedrigerer oder gleicher Verdampfungstemperatur in größeren Mengen flüchtig werden, in diesem Zustande Blei mitreißen. Es wurden deshalb einige Versuche mit nicht reinem Blei in Tiegeln nach der folgenden Anordnung ausgeführt (s. Fig. 2).

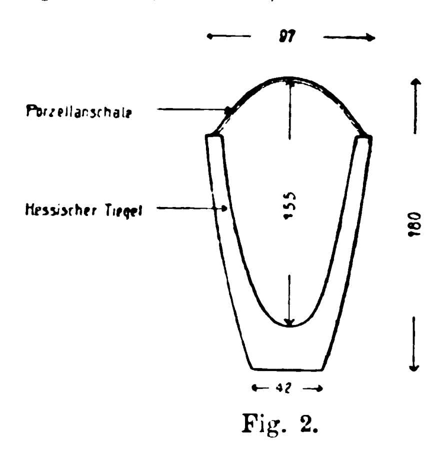


Fig. 2.

Das Ergebnis liefert die folgende Tabelle:

Versuchsmaterial	Gewichtsmenge in grm	Versuchstemperatur in Grad C	Dauer des Versuches in Minuten	Befund
Weichblei	1000		120	Blei nicht nachweisbar
Weichblei mit 5 % Zink .	1000	etwa 750 bis 800° C	120	Blei als Schwefelblei nachweisbar
Basisches Bleikarbonat . .	1000		120	

Der gleiche Gedankengang veranlaßte mich, auch den in praktischer Beziehung so wichtigen Bleiglanz in derselben Weise untersuchen zu lassen. Der besseren Haftung des Bleidampfes wegen wählte ich als Fangfläche für das Blei eine unglasierte Porzellanfläche:

Bleiglanz 1000 grm 750 bis 800° C 120 Min. Blei nachgewiesen.

Hiernach hat meine Vermutung eine Bestätigung gefunden: Unreines Blei kann bei einer niedrigeren Temperatur als das reine etwas von seiner Masse entweichen lassen.

Durch das in den geschilderten Versuchen verdampfende Zink bzw. die aus dem Bleikarbonat entweichende Kohlensäure oder durch die schweflige Säure, die beim Rösten des Bleiglanzes fortgeht, wird Blei, wenn auch in sehr kleinen Mengen, mitgerissen und kann in den Körper der Arbeiter gelangen.



Nach alledem kann es als sicher gelten — was in praktischer Beziehung am meisten in Frage kommt —, daß:

1. bei der Verhüttung von Bleierzen, vor allem bei der Röstreaktions- und Röstreduktionsarbeit, Blei bei Temperaturen, die über den oben angegebenen liegen, verdampfen und unter ungünstigen Umständen kondensiert, also als Bleistaub bzw. Bleioxyd in Menschen eindringen kann. Genaue Messungen der bei diesen Prozessen herrschenden Temperaturen liegen meines Wissens nicht vor. Sie werden für den Hochofen auf 12 bis 1300° C geschätzt[1];

2. daß Blei auch bei niedrigeren Temperaturen in Arbeitsräume gelangen kann, wenn fremdstoffliche Begleiter des Bleierzes, früher als Blei, dampf- oder gasförmig entweichen und Blei als solches oder als Bleioxyd mitreißen. Bleisuboxyd (Pb_2O) kommt wohl nicht in Frage, weil, falls es sich auf an der Luft bei niedriger Temperatur geschmolzenem Blei bildet, es schnell wieder Sauerstoff aufnimmt und zu Bleioxyd wird.

Für beide angeführten Ergebnisse der Forschung über Bleiverdampfung liegen aus der Hüttenpraxis reichlich genug Belege vor. Bei Benutzung gewisser älterer Ofenkonstruktionen entwichen in den verschiedenen Schmelzprozessen bei Weißglut 6 bis 7 Prozent der Gesamtbleimenge, wenn nicht geeignete Vorrichtungen zum Verdichten des Bleirauches benutzt wurden. Eine besonders starke Bleiverflüchtigung fand an den jetzt ganz verschwundenen Krummöfen statt. Aber auch an neuen Ofenkonstruktionen ist die Möglichkeit des Austrittes von Bleidämpfen vorhanden.

Bei der Verhüttung der Bleierze in Schachtöfen, in denen die sogen. Niederschlagsarbeit (ein niederschlagendes Schmelzen, bei welchem das Schwefelblei durch Eisen zerlegt wird) und die Röstreduktionsarbeit (ein vorbereitendes Rösten mit nachfolgendem, reduzierendem Schmelzen) vorgenommen wird, entwickeln sich beim Schlackenstich reichlich Bleidämpfe, gegen deren Austritt man die Arbeiter gemäß den gesetzlichen Vorschriften[2] zu schützen hat. Sind die Schutzeinrichtungen ungenügend, dann können, wie die oben erwähnten Fälle beweisen, akute bzw. chronische Vergiftungen eintreten. Die dann als feinstaubiges Bleikondensat oder als Bleioxyd entweichenden Bleimengen sind nicht gering. So wurden in einer Untersuchung der neben dem Munde des Rösters, beim Ziehen des Röstgutes, aufgefangenen Luft in 28 Litern 0·5 mg Bleioxyd gefunden[3], und 0·3 mg

[1] Nach einer brieflichen Mitteilung von Geheimrat Bräuning von dem Königl. u. Herzogl. Kommunion-Hüttenamt Oker.

[2] Bekanntmachung des Reichskanzlers vom 16. Juni 1905, betreffend die Einrichtung und den Betrieb von Bleihütten.

[3] Bleivergiftungen in hüttenmännischen und gewerblichen Betrieben. *K. K. Arbeitsstatistisches Amt.* Wien 1905. S. 6ff.



Blei in der gleichen Menge Luft fanden sich knapp bei einem Arbeiter in einer Hütte, in der ein besonderer Dunstfang für die Bleidämpfe über dem in der Hüttensohle befindlichen Bleitiegel fehlte. In diesen wurde das Metall abgelassen, nachdem es aus dem Schachtsumpf durch einen Verbindungskanal in ein gemauertes Behältnis getreten war.

Wie stark unter ungenügender Fürsorge Bleidämpfe beim Bleistich im Arbeitsraum sich verbreiten können, ist neuerdings auch bildlich zur Darstellung gebracht worden.[1]

[1] *K. K. Arbeitsstatistisches Amt.* S. 41.

Schutzvorrichtungen gegen die Aufnahme von Blei an Bleischmelzkesseln.

Von

L. Lewin.

Bei Temperaturen eines Bleibades bis etwa 700° C entweicht, wie festgestellt wurde[1], Bleidampf nicht. Mithin könnte es als überflüssig erscheinen, an Bleiöfen Schutzvorrichtungen gegen die Aufnahme von Blei durch die an denselben Arbeitenden anzuordnen. Eine solche Schlußfolgerung wäre in praktischer Beziehung als eine irrige zu bezeichnen. Bei jeder Hantierung an derartigen Bleibehältnissen, gleichgültig, ob es sich um Verbleiungsarbeit durch Eintauchen von Objekten oder um Ausschöpfung des flüssigen Metalls handelt, wird Blei bzw. Bleioxyd in festem Zustande in sehr verschiedener Korngröße herab, bis zu dem feinsten Pulver, am Kessel verstreut. Die Möglichkeit der Aufnahme von Bleipartikelchen in die Atmungsorgane der am Ofen Arbeitenden ist deswegen vorhanden. Jedes Mittel aber, das diese Möglichkeit in irgend einem Umfange ausschaltet, stellt einen Fortschritt dar, der nicht nur für die Gesundhaltung des Arbeiters, sondern auch für die des Betriebes zu begrüßen ist. Wäre man imstande, unter anderen Verhältnissen, in denen metallisches Blei gefährlich werden kann, den Schutz gegen sein Eindringen in den Körper so vollständig zu gestalten wie bei Bleiöfen der geschilderten Art, so würden die Erkrankungen durch Blei nicht mehr Alltagserscheinungen sein.

Diese Überzeugung führte dazu, jedes Behältnis, in dem sich geschmolzenes Blei findet, im Kabelwerk der Allgemeinen Elektrizitätsgesellschaft so zu ummanteln bzw. abzuschließen, daß metallisches Blei

[1] Vgl. die vorstehende Abhandlung.

in irgend einem Feinheitszustande sich im Arbeitsraum nicht verbreiten kann. Eine einfache und zuverlässig wirkende Einrichtung für einen in

Fig. 1.

der Technik außerordentlich häufig benutzten Bleischmelzofen, der zu Verbleiungszwecken dient, geben die Figg. 1 und 1a wieder:



Auf einem Steinunterbau *A* sitzt der Bleiofen *B* für eine maximale Füllung von 890 kg Blei. Derselbe besteht aus einem gußeisernen Einsatz *B′*, welcher außen mit einem Schamottefutter *C* umkleidet ist, so daß zwischen beiden Teilen ein Hohlraum *D* bleibt, in welchem die durch Generatorgas *E* erzeugten Heizgase zirkulieren können. Zwei dünne Entlüftungsrohre *F* führen die Verbrennungsrückstände ins Freie. Im Bleibad selbst hängt ein Graphitpyrometer, von welchem die Temperatur des Schmelzbades direkt abgelesen werden kann. Der ganze Ofen ist im oberen Teil mit einer sich der runden Form des Apparates anpassenden, durch Schiebetür *G* verschließbaren Absaugehaube G_1 überdeckt. Die letztere steht durch ein entsprechend starkes Entlüftungsrohr *H* mit einem Exhaustor *J* von 1800 cbm Stundenleistung direkt in Verbindung. Der Exhaustor besitzt elektrischen Einzelantrieb *K* und bläst durch ein oberes Rohr ins Freie.

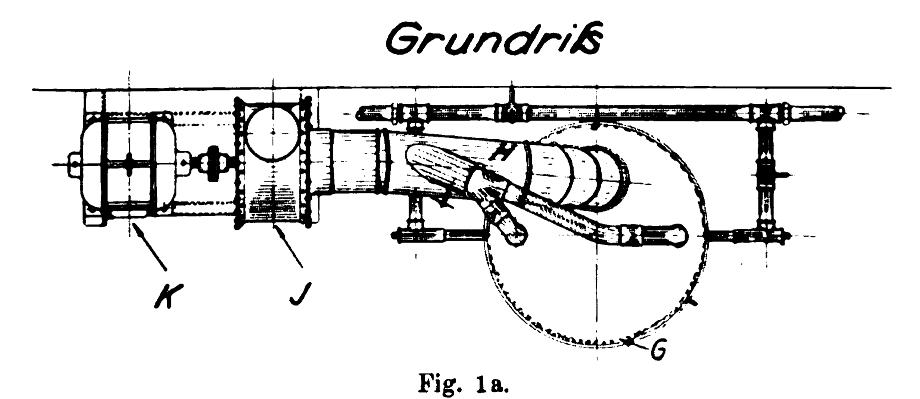


Fig. 1a.

Hier ist die Gefahr der Bleiaufnahme durch die auch in der Nähe eines solchen Ofens Arbeitenden von vornherein — bis zur Grenze des überhaupt Möglichen verhütet, besonders noch dann, wenn der Fußboden in weiterem Umfange um den Ofen zum Haftenlassen von etwa heruntergefallenem Blei- oder Bleioxydstaub mit Westrumit eingestrichen ist.

* * *

Die gleiche Prophylaxe läßt sich an den Bleischmelzkesseln der Bleikabelpressen bestätigen. Ich habe solche in einem Werke auch schon ohne jede Ummantelung in Betrieb gesehen — eine Unterlassung, die mit einer gewissen Notwendigkeit bei der Bedienung solcher Maschinen die erhöhte Gefahr der Bleiaufnahme schafft. Eine Behaubung solcher Reservoire für flüssiges Blei sollte behördlich als elementare Schutzmaßregel angeordnet werden. Schon bei dem Hineingleitenlassen der schweren Bleibarren über die Kante des Kessels in die geschmolzene Bleimasse hinein reibt sich Blei ab. Es wird

zu einem Teil als Staub ins Freie getrieben, also auch von dem zunächst Stehenden eingeatmet bzw. nach dem Hineingelangen in den Mund

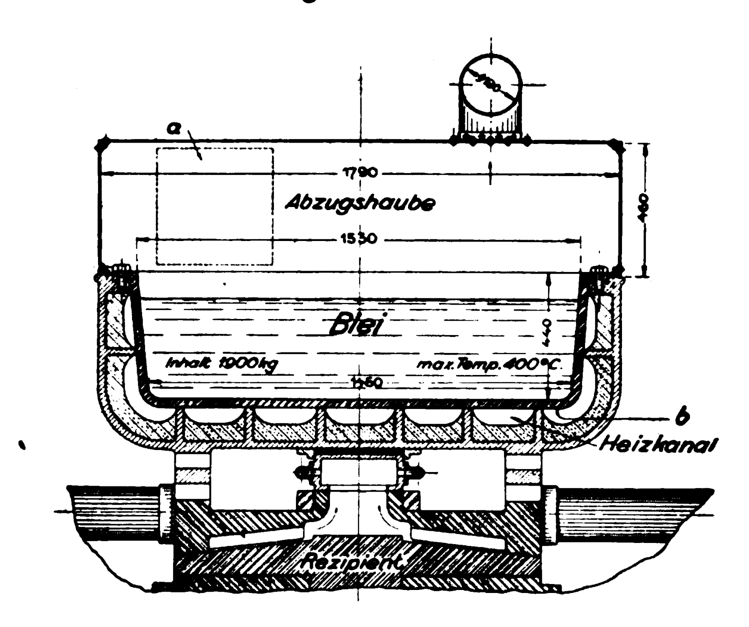


Fig. 2.

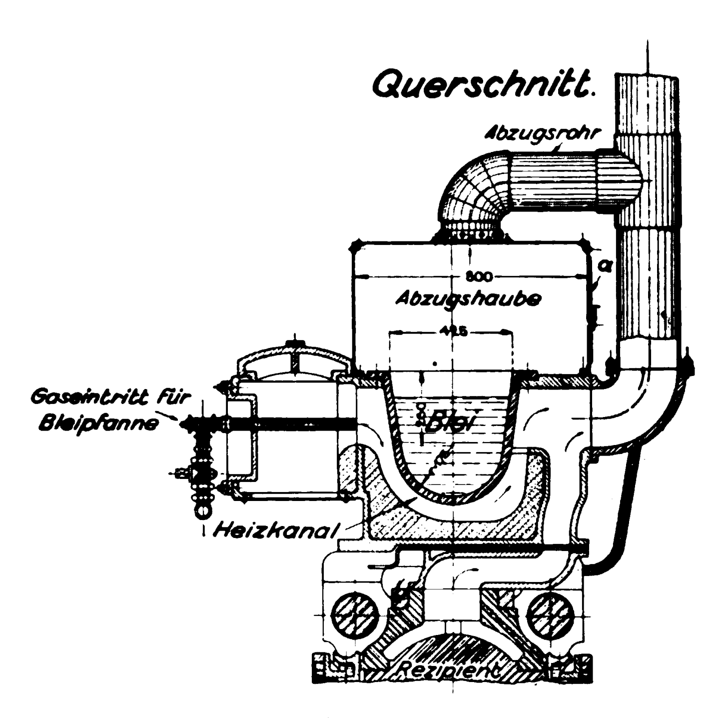


Fig. 2a.

verschluckt werden. Bei einer Behaubung, die mit Abzug versehen ist, und in der eine Öffnung zum Einlassen des Bleibarrens freigelassen wird, ist demgegenüber die Möglichkeit der Bleiverstaubung nach außenhin verschwindend klein. Die vorstehenden Figg. 2 und 2a geben ein Bild einer solchen zweckentsprechenden Einrichtung.

Einer besonderen eingehenden Erläuterung bedürfen die Zeichnungen, die einen Längs- und Querschnitt des oberen Teiles einer Bleikabelpresse wiedergeben, nicht. Die Bleipfanne faßt 1900 kg Blei, das durch Mischgas zum Schmelzen gebracht wird. Die maximale Temperatur der flüssigen Bleimasse beträgt 400° C, also eine Temperatur, bei der, wie nunmehr als sicher angenommen werden kann, weder metallisches Blei noch Oxydationsprodukte desselben in Dampfform überzugehen vermögen. Die große, die ganze Bleipfanne deckende Abzugshaube hat bei *a* die Öffnung für das Einbringen der Bleibarren, das jetzt noch durch Menschenhände sich vollzieht, aber bald auf mechanischem Wege automatisch bewerkstelligt werden wird. Was wirklich hierbei im Augenblicke des Hineingleitens von dem Bleibarren an Bleistaub oder Bleioxydstaub frei wird, gelangt schnell entweder in die flüssige Bleimasse der Pfanne oder wird durch das Abzugsrohr in die große, senkrechte Ableitung gesogen, die die im Heizkanal sich ansammelnden Verbrennungsprodukte des Heizgases abführt.

Die flüssige Bleimasse verläßt in dem geeigneten Augenblick bei *b* die Bleipfanne, um in den Rezipienten und von da zu dem Kabel zu gelangen, das den Bleiüberzug erhalten soll.

Solche und manche anderen Schutzmaßregeln, die dauernd bereichert werden, haben die Erkrankungen durch Blei in der Bleikabelfabrik der Allgemeinen Elektrizitätsgesellschaft im Laufe der letzten 3 Jahre auf einem niedrigen Niveau gehalten. Bei einer jährlichen Durchschnittszahl von 402 Arbeitern im Kabelsaal wurden von den Werkärzten fünf Fälle von Saturnismus festgestellt. Selbst wenn man noch ebensoviel an latenten Erkrankungen hinzurechnen oder die Zahl gar verdreifachen wollte, so würde das statistische Ergebnis als ein außerordentlich günstiges angesehen werden müssen.



[RR. Istituti Clinici di Perfezionamento di Milano.]
Klinik der Gewerbekrankheiten.
(Direktor: Prof. L. Devoto.)

Staubinhalation und Lungentuberkulose.

Experimentelle Untersuchungen.

Von

Dr. **D. Cesa-Bianchi,**
Privatdozenten und I. Assistenten der Klinik.

Die Statistiken, sowie die klinische Erfahrung haben seit geraumer Zeit den schädlichen Einfluß festgestellt, welcher durch den Staub oder genauer gemeint in staubigen Räumen auf die Atmungsorgane ausgeübt wird, indem dadurch das Auftreten von beinahe sämtlichen Krankheiten des Respirationsapparates und hauptsächlich der Lungentuberkulose begünstigt wird. Insbesondere ist der sich in den Industriewerken entwickelnde, am intensivsten mechanisch wirkende Staub, welcher, wie es bei vielen Gewerben der Fall ist, längere Zeit und gewohnheitsmäßig inhaliert, seine hochschädigende Wirkung auf die Atmungsorgane entfaltet und somit mit der größten Häufigkeit den günstigen Boden für die Tuberkelinfektion vorbereitet.

Diese Tatsache ist an und für sich so bekannt und wird so häufig durch die tägliche klinische Erfahrung bestätigt, daß es wohl überflüssig und daher als unnötig erachtet werden kann, den experimentellen Nachweis der Erscheinung zu liefern, wenn wir nicht durch diesen letzteren außer einer eingehenderen Aufklärung des Krankheitsvorganges gleichzeitig das verschiedene Verhalten des verschiedenartigen Staubes bezüglich der Lungentuberkulose und hauptsächlich die Wirkungsweise des eingeatmeten Staubes feststellen könnten.

Nach diesen Betrachtungen und hauptsächlich aus dem Grunde, weil ich durch diese Untersuchungen manche Tatsachen deutlichst wahrgenommen habe, welche, meiner Ansicht nach, die mannigfaltige Frage der Infektionswege der Tuberkulose berühren, erachte ich es für zweckmäßig, meine Ergebnisse kurz mitzuteilen.

Ich gehe nun sogleich auf die Schilderung über, nur möchte ich erwähnen, daß, ausgenommen die neuesten Untersuchungen von Wainwright und Nichols über den Kohlenstaub und von Ripert über den Schiefersteinstaub, ähnliche Versuche in der Literatur gar nicht vorhanden oder wenigstens sehr spärlich sind; die eben angedeuteten Untersuchungen der genannten Autoren haben übrigens zu sehr abweichenden Resultaten geführt.

Meine Untersuchungen zielten dahin, genau festzustellen, bis zu welchem Punkte und unter welchen Bedingungen der in den Industriewerken sich entwickelnde Staub (oder wenigstens die wichtigsten Arten desselben) fähig ist, den Boden vorzubereiten und die Entwicklung einer Lungentuberkulose zu begünstigen, wenn er in größeren Mengen und längere Zeit hindurch eingeatmet wird.

Unter den verschiedenen Fabrikenstaubarten habe ich nämlich solche bevorzugt, welche eine vorwiegend mechanische Wirkung entfalten; denn es war a priori zu vermuten, daß dieselben die schwersten Verletzungen der Luftwege in ganz besonderer Weise herbeiführen können. Bei der Auswahl der verschiedenen Staubtypen habe ich ferner darauf geachtet, die gewöhnlichsten aufzusuchen, welche eine verschiedengradige mechanische Wirkung im Verhältnis zu der Form, der Härte und der Größe ihrer Teilchen zeigen. Mit den unschädlichen beginnend und stufenweise auf die schädlichsten übergehend, habe ich der Reihe nach folgende Staubarten meinen Versuchen unterzogen: Talk, Gips, Thomasschlacken, Kohlenstaub (Anthrazit), Zement, Perlmutter und Schleifsand. Als Versuchstiere habe ich vorerst Meerschweinchen und Kaninchen, nachträglich ganz ausschließlich Meerschweinchen in Anwendung gebracht, weil diese letzteren eine besondere Empfindlichkeit für die Tuberkelinfektion zeigen und ferner, weil die spezifischen und namentlich die tiefgreifenden, chronisch verlaufenden Lungenläsionen, die Kavernenbildung, bei denselben sehr schwer experimentell hervorgerufen werden können. Laut den übereinstimmenden Angaben der Autoren ist zwar das Meerschweinchen kein zur experimentellen Hervorrufung der Lungentuberkulose geeignetes Versuchstier; die Kavernenbildung stellt ferner einen ausnahmsweise vorkommenden Befund bei den tuberkulösen Meerschweinchen dar; indem diese Versuchstiere gewöhnlich an einer mehr oder weniger allgemeinen Infektion frühzeitig, d. h. vor der Bildung der Kavernen zugrunde gehen;



nach Roemer kann bei den Meerschweinchen die experimentelle Kavernenbildung sogar nur durch sukzessiv wiederholte massive Inokulationen des Tuberkelvirus hervorgerufen werden; nur ausnahmsweise bilden sich Lungenkavernen bei den ein einziges Mal eingeimpften Meerschweinchen. Bei Kaninchen ist das Verhalten verschieden; die häufigste, sogar konstante, nach irgend welchem Einimpfungswege sich einstellende Läsion ist bei diesen Versuchstieren die Lungentuberkulose, welche miliar mit zahlreichen punktförmigen Herden, sowie als kaseöse Pneumonitis oder endlich mit Bildung von mehr oder weniger zahlreichen und ausgedehnten Kavernen aufzutreten pflegt.

Aus diesen Gründen und damit der Nachweis des von den eingeatmeten Staubarten entfalteten, das Auftreten und die weitere Entwicklung einer Lungentuberkulose begünstigenden Einflusses deutlicher und sicherer sein konnte, habe ich bei meinen Versuchen das Meerschweinchen bevorzugt. Die Inhalation der verschiedenen Staubarten habe ich mit einem der gewöhnlichen Lüftungsapparate ausgeführt; dabei habe ich stets dafür gesorgt, daß die Lufterneuerung reichlich oder wenigstens in dem Maße geschah, daß das Untersuchungsresultat in keiner Weise alteriert werden konnte und gleichzeitig achtete ich darauf, daß die zur Inhalation bestimmte Luft stets mit dem zu untersuchenden Staube sozusagen gesättigt blieb. Der Kürze halber werde ich hier von der Beschreibung der von mir gebrauchten Apparate absehen, nämlich aus dem Grunde, weil außer einigen kleinen Änderungen, betreffend die Einstellung der Lüftungseinrichtung und die Verteilung des zu inhalierenden Staubes dieselben den ähnlichen Apparaten entsprechen, welche von anderen Autoren bei der experimentellen Untersuchung der durch Staubeinatmung hervorgerufenen Lungenpathologie angewendet worden sind. Den Versuchstieren wurden die Staubarten (stets die gleichen für dieselben Tiere) täglich 2 bis 4 Stunden lang und im ganzen während 8 bis 10 Wochen inhaliert. Mit einer ersten Reihe von Voruntersuchungen habe ich feststellen wollen, ob die verschiedenen Staubarten, in den angegebenen Verhältnissen und während des erwähnten Zeitraumes inhaliert, an und für sich Verletzungen des Atmungsapparates hervorrufen können, um was für Läsionen es sich handelt und die Wichtigkeit derselben. Die Resultate dieser Voruntersuchungen (ich beschränke mich darauf, dieselben kurz zusammenzufassen, weil sie meinen hauptsächlichen Gegenstand nicht direkt betreffen und ferner, weil ich dieselben bereits in einer anderen Mitteilung auseinandergesetzt habe) sind derart, daß, wenn sie in ihrem Ganzen für die humane Pathologie appliziert werden könnten, würde die Wichtigkeit des Staubes als ursprüngliches Moment von Erkrankungen des Atmungsapparates bedeutend vermindert werden. Dies ist aber nicht



der Fall; denn, auch abgesehen von den wesentlichen Unterschieden der beiden Organismen, können wir gar nicht in Vergleich setzen, was in einem der stürmischen und zeitlich beschränkten Inhalation unterzogenen Meerschweinchen vorgeht und den Erscheinungen, welche in einem, seinem Gewerbe wegen der täglichen und jahrelang fortgesetzten Einatmung irgend einer Fabrikenstaubart ausgesetzten Arbeiter auftreten.

Die Tatsache ist jedenfalls diese: In normalen Verhältnissen, d. h. in kräftigen, gut genährten Tieren, deren Atmungswege unverletzt sind, bewirkt der tägliche, 2 bis 4 Stunden andauernde und während 8 bis 10 Wochen und mehr fortgesetzte Aufenthalt in dem Inhalationsraum keine schweren Lungenverletzungen oder wenigstens keine Veränderungen, welche das Leben des Versuchstieres gefährden können; und zwar, die stets nicht zahlreichen Meerschweinchen, welche namentlich in den ersten Versuchstagen an akuten Lungenerkrankungen und insbesondere an lobärer Pneumonitis zugrunde gehen, ausgenommen (denn es ist deutlich, daß in diesen Fällen der Faktor Staub in zweiter Linie nach dem neuen, infektiösen, überwiegenden Faktor kommt), bleiben die Versuchstiere, wenn sie gut genährt werden, meistens in einem ziemlich guten Zustande und häufig zeigen dieselben nur eine geringe Gewichtsverminderung gegenüber den Kontrolltieren.

Die Resultate gestalten sich sehr verschieden, wenn die Atmungswege in irgend einer Weise verändert sind. Ich möchte hier absehen von der mehr oder weniger vollständigen Ausschaltung der Nasenluftwege, bei welcher die Meerschweinchen nur durch den Mund atmen können, und infolgedessen fast immer in kurzer Zeit sterben wegen der zu heftigen Bauchfellreizung, die durch die Einverleibung einer großen Menge von Staubteilchen herbeigeführt wird. Aber auch geringe, auf ein einziges Nasenloch beschränkte Hindernisse sind zuweilen genügend, um in den meisten Fällen das mehr oder weniger rasche Auftreten von akuten Bronchien- und Lungenentzündungen, von Pneumonitis und Bronchopneumonitis zu verursachen, wodurch die Versuchstiere endlich zugrunde gehen.

Wenn aber die experimentellen Versuche anscheinend den Nachweis liefern, daß in normalen Verhältnissen und namentlich bei unverletzten Luftwegen die Meerschweinchen die sogar intensive und über 2 Monate andauernde Inhalation der wichtigsten und gefährlichsten Fabrikenstaubarten ziemlich gut aushalten, so ist damit doch nicht gesagt, daß diese in den oben geschilderten Bedingungen inhalierten Staubarten durchaus ganz indifferent sind, d. h. daß sie an und für sich nicht imstande sind, Lungenveränderungen hervorzurufen.

Durch die genaue histologische Untersuchung der Lungen und der Schleimhaut der Luftwege — wie ich bereits in einer anderen Mitteilung



hervorgehoben habe — konnte in diesen Fällen keine charakteristische, chronische Entzündung weder der Schleimhaut der kleinen Bronchien, noch der Lungenalveolen usw. konstatiert werden; jedoch wird der durch die fortgesetzte Staubinhalation in den Versuchstieren hervorgerufene Locus minoris resistentiae des Lungenparenchyms genügend durch die große Empfindlichkeit dieser Tiere für die Tuberkelinfektion oder durch die große Leichtigkeit derselben mit einer Lungentuberkulose behaftet zu werden, nachgewiesen, wie aus den nachfolgend zu schildernden Versuchen hervorgeht.

In dieser zweiten Untersuchungsreihe habe ich der Tuberkelinfektion in den verschiedensten experimentellen Verhältnissen eine Anzahl von Meerschweinchen ausgesetzt, welche vorher der Inhalation der oben erwähnten Fabrikenstaubarten unterzogen worden waren und welche im Augenblick der Infektion sich in einem ausgezeichneten allgemeinen Zustande befanden.

Um die Tuberkelinfektion hervorzurufen, habe ich zwei verschiedene Stämme von menschlicher Tuberkulose gebraucht: Beide Stämme waren mäßig virulent und künstlich durch Austrocknung und Wärme abgeschwächt. Magen und Darm ausgeschlossen, wurden von mir alle möglichen Infektionswege versucht, nämlich: die Luftwege, die subkutane Injektion, die Inokulation in das Bauchfell, in die Adern und in die Luftröhre. Es scheint mir überflüssig, noch hervorheben zu müssen, daß in jedem Falle nicht nur der abgeschwächte Tuberkelvirus angewendet, sondern derselbe stets in sehr geringen Mengen einverleibt wurde und sogar in Mengen, welche auch normalen Kontroll-Meerschweinchen gegeben wurden; und der dadurch hervorgerufene tuberkulöse Prozeß zeigte immer einen sehr langsamen Verlauf ohne in den meisten Fällen das Versuchstier zu töten.

Für jede der verschiedenen untersuchten Staubarten habe ich folgende Versuche ausgeführt: Eine Gruppe von 12 kräftigen Meerschweinchen (Gewicht im Durchschnitt 500 ^{grm}) wurde zu den oben geschilderten Bedingungen der täglichen 2 bis 4 Stunden langen und 8 bis 10 Wochen andauernden Inhalation der ausgewählten Staubart ausgesetzt. Zwei dieser Meerschweinchen wurden dann in normale Raumverhältnisse gebracht und als Kontrolle zur Seite gelegt; die übrigen aber wurden der Tuberkelinfektion ausgesetzt, indem denselben eine einzige Injektion in die Ader, subkutan oder ins Bauchfell oder in die Luftröhre von verschieden großen Mengen von abgeschwächten Tuberkelbazillen, zwischen $^1/_{10}$ und $^1/_{100}$ einer normalen Öse, jede in 1 ^{ccm} physiologischer, steriler Kochsalzlösung gemacht wurde. Gleichzeitig wurde mit demselben Tuberkelvirus, in den gleichen Mengen und durch die gleichen Einverleibungswege eine ebenso



große Anzahl von normalen Meerschweinchen ungefähr gleichen Gewichts als Kontrolle infiziert.

Ich möchte noch hervorheben, daß ich in einigen Fällen den Versuch gemacht habe, den Tuberkelvirus durch Inhalation zu verabreichen; dabei ging ich wie folgt vor: Eine kleine Menge von abgetrockneten und im Mörser verriebenen Tuberkelbazillen wurde mit einer bestimmten Menge der zu untersuchenden Staubart innig vermischt. Die Inhalation wurde in einem dazu geeigneten, den anderen ähnlichen Lüftungsapparat ausgeführt. Selbstverständlich war dieser Apparat nicht mit Einrichtung für Luftwechsel versehen, aber hermetisch geschlossen und leicht sterilisierbar.

Da ich aber durch die Einverleibung des Tuberkelvirus per inhalationem keine nennenswerten Vorteile erzielte und angesichts der nicht geringfügigen Gefahr des Versuchers bei diesem Vorgang (auch trotz aller Vorsichtsmaßregeln) habe ich bald diesen Inhalationsweg verlassen, um ausschließlich die anderen, oben angegebenen Verabreichungswege zu benützen.

Alle die oben geschilderten Versuche wurden selbstverständlich für jede Staubart und häufig sogar mehrmals für ein und dieselbe Staubart wiederholt, indem die Versuchsbedingungen jedesmal in zweckmäßiger Weise, hauptsächlich betreffend die Menge und den Einverleibungsweg des Tuberkelvirus modifiziert wurden.

Die Resultate können wie folgt zusammengefaßt werden:

Die der Inhalation der verschiedenen Staubarten ausgesetzten und wieder in normale Raumverhältnisse gebrachten Meerschweinchen zeigten sogar nach geraumer Zeit keine wichtige Erscheinung. Ihr Verhalten gleicht dem der normalen Meerschweinchen. Einige Versuchstiere wurden zu verschiedenen Zeitpunkten getötet und außer spärlichen, meistens in Heilung begriffenen Entzündungen der Bronchienschleimhaut, zuweilen mit einer mäßigen Anschwellung der peribronchialen Ganglien verbunden, war bei der Sektion nichts Nennenswertes zu finden.

Die Kontrolltiere, d. h. diejenigen, welche ohne vorhergehende Staubinhalation der Tuberkelinfektion und in den gleichen Verhältnissen der Menge und der Art des Virus, sowie der Einverleibungswege ausgesetzt worden waren, blieben fast alle noch lange Zeit am Leben. Nur wenige gingen nach etwa 2 Monaten spontan zugrunde und in diesem Falle zeigten dieselben verbreitete, tuberkulöse Veränderungen, welche meistens die Lymphganglien, Milz, Leber und sehr selten und niemals ausschließlich die Lungen betrafen.

Die übrigen, oft nach mehreren Monaten getöteten, und sich noch in gutem Zustande befindenden Meerschweinchen zeigten auch bei der Sektion keine Spur der durchgemachten Tuberkelinfektion oder ausschließ-



lich spezifische Läsionen, stets das Lymphsystem betreffend, mit einem chronischen Verlauf und Ausgang in Sklerose oder Verkäsung.

Bemerkenswert ist noch, daß in den anderen Kontrolltieren, in welchen die Einverleibung des abgeschwächten Tuberkelvirus durch die Luftröhre ausgeführt worden war, eine typische Lungentuberkulose mit deutlichen Veränderungen so gut wie niemals auftrat. Diese Läsionen im Vergleich zu der geringen Menge und der schwachen Virulenz des gebrauchten Virus fehlten ganz oder zeigten überhaupt die Merkmale eines beschränkten Vorganges mit schleppendem Verlauf und zuweilen auch einer schon ausgeheilten Erkrankung.

In ganz anderen Verhältnissen befanden sich aber schon nach wenigen Wochen die der vorausgehenden Inhalation der verschiedenen Staubarten und nachträglich der Tuberkelinfektion ausgesetzten Meerschweinchen. Sie gingen fast alle an einer schweren Lungentuberkulose zugrunde. Jedoch zeigte die Erkrankung einen Verlauf und Charaktere, welche verschieden je nach den verschiedenen Tieren sich gestalteten und es war mir nie möglich, genau oder wenigstens mit einer gewissen Sicherheit zu bestimmen, ob irgend eine Beziehung zwischen dem Verlauf der Erkrankung, den verschiedenen Staubarten und dem Einverleibungswege des Tuberkelvirus vorhanden war.

In einigen Versuchstieren zeigte die tuberkulöse Erkrankung einen raschen Verlauf; die Tiere gingen in einem ziemlich kurzen Zeitraum (etwa 1 Monat) zugrunde und bei der Sektion fand man meistens eine diffus miliare oder pneumonische, mit einer mehr oder weniger vollständigen Verkäsung des behafteten Lungenparenchyms verbundene Lungentuberkulose. In den meisten Fällen zeigte aber die Erkrankung einen viel langsameren Verlauf. Die Tiere fielen einer fortschreitenden Abzehrung anheim und starben erst nach 2 oder 3 Monaten und mehr nach der Infektion.

Der Befund der Sektion in diesen Fällen besteht fast nur in Kavernenerscheinungen, welche im ganzen Lungenparenchym zerstreut sind, zuweilen zusammenfließen und somit breite Kavernen bilden, welche durch die Bronchien und die Luftröhre zuweilen nach außen münden und in vielen Fällen beinahe einen ganzen Lungenlappen besetzen.

Die Kavernenveränderungen sind in allen Lungensektionen zu beobachten; d. h. es ist mir nicht gelungen, obwohl ich in einigen Fällen die Kavernen nur an den Lungenspitzen oder in den Oberlappen vorfand, eine ausgesprochene Neigung dieser Läsion in den Lungenspitzen zu konstatieren.

In einigen Meerschweinchen, insbesondere wenn dieselben durch die Luftröhre infiziert wurden, fand ich auch eine enorme Anschwellung der

peribronchialen und mediastinalen Lymphdrüsen, nebst einer mehr oder weniger vorgeschrittenen Verkäsung; mit anderen Worten, es hat sich in diesem Falle — nebst der Lungenläsion — eine tuberkulöse Mediastinitis entwickelt, welche oft so tiefgreifend war, daß bemerkenswerte Zirkulationsstörungen der größeren mediastinalen Gefäße folgten.

Gegenüber diesen schweren, spezifischen Veränderungen des Atmungsapparates, stehen in dieser Gruppe der Versuchstiere, die gleichfalls tuberkulösen, jedoch spärlichen und meistens sehr begrenzten Läsionen der übrigen Organe und namentlich des Lymphsystems, ohne daß der verschiedene Einverleibungsweg des Tuberkelvirus irgend einen Einfluß dabei hatte.

Dies sind kurz zusammengefaßt die hauptsächlichsten Resultate meiner Versuche. Da ich aber in vielen Fällen bemerkenswerte Unterschiede in den verschiedenen Versuchstieren wahrgenommen hatte, erachte ich es für zweckmäßig, hier aus den Protokollen die Einzelheiten einiger der wichtigsten und charakteristischen Fälle, die ich beobachten konnte, wiederzugeben.

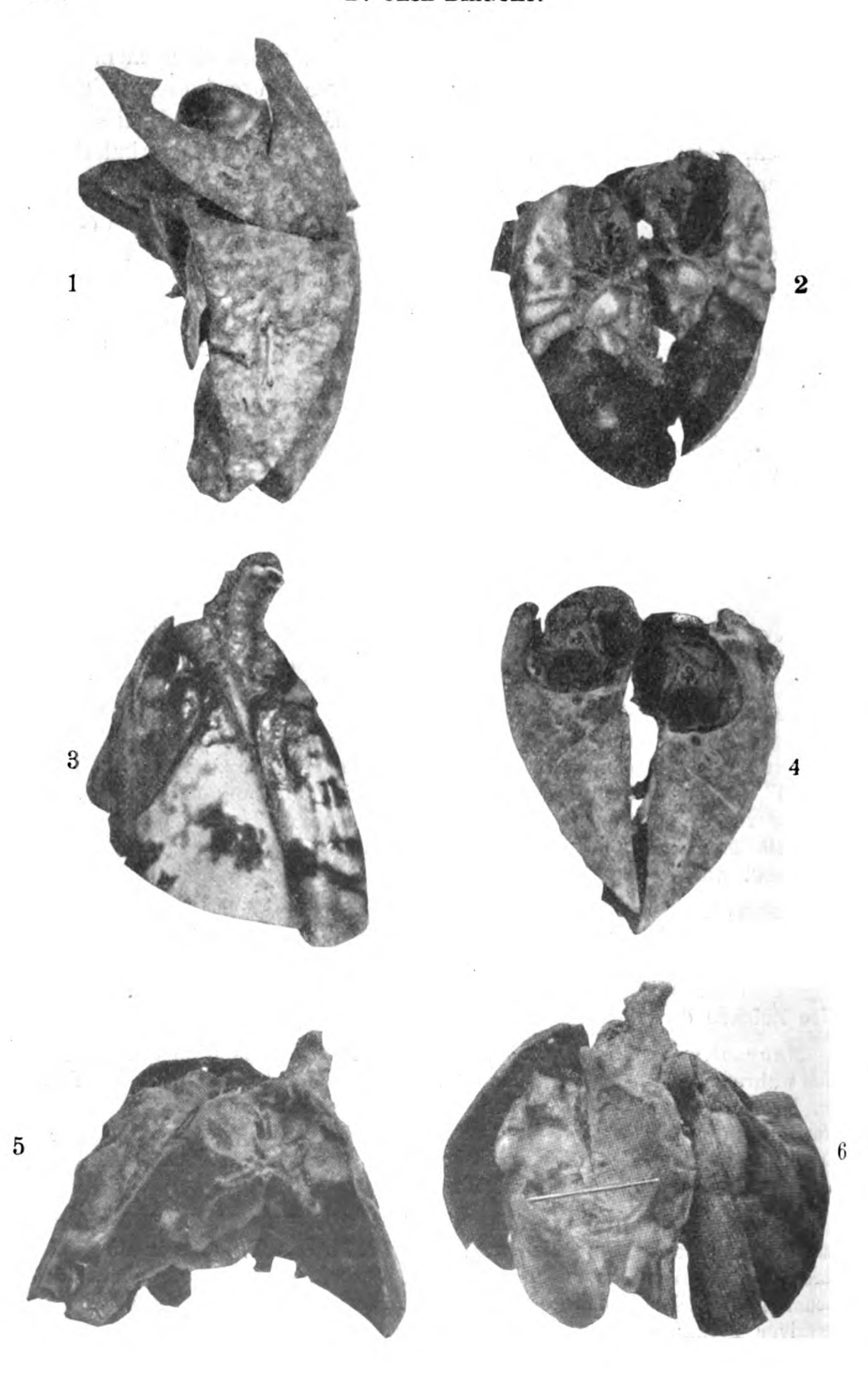
Meerschweinchen Nr. 301. Gewicht 520 ^{grm}. Unter den geschilderten Bedingungen etwa 2 Monate lang Inhalation von Zementstaub. Am 18.II. wird in die Luftröhre $^1/_{100}$ T.B.-Öse in 1 ^{ccm} physiologischer Lösung injiziert. Fortschreitende Abzehrung. Stirbt am 11. III. Sektionsbefund: Miliare Lungentuberkulose in sämtlichen Lappen verbreitet. Die kleinen Tuberkelherde sind viel zahlreicher und oft in den unteren Lappen zusammenfließend. (Fig. 1.) Beträchtliche tuberkulöse Mediastinitis; die angeschwollenen und teilweise verkästen Drüsen umhüllen und drücken die größeren Bronchien, sowie die mediastinalen Gefäße. In Milz- und Leberparenchym bestehen kleine und wenige Tuberkelherde.

Meerschweinchen Nr. 235. Gewicht 460 ^{grm}. Inhalation von Thomas-Schlacken während 50 Tagen. Am 7. III. wird $^1/_{10}$ T.B.-Öse in 1 ^{ccm} physiologischer Lösung endovenös injiziert. Tod am 13. IV. Sektionsbefund: Lungentuberkulose, beschränkt in den oberen Lappen beider Lungen. (Fig. 2.) Keine Zeichen der Tuberkulose in den anderen Organen.

Meerschweinchen Nr. 232. Gewicht 460 ^{grm}. Inhalation von Zementstaub während fast 2 Monaten. Am 28. II. endovenöse Injektion von $^1/_{10}$ T.B.-Öse. Nach 18 Tagen geht das Tier in tiefster Kachexie zugrunde. Sektionsbefund: Diffuse, beiderseitige Lungentuberkulose, am stärksten in den unteren Lappen unter dem Typus einer käsigen Pneumonie (Fig. 3); Lymphdrüsen im Lungenhilus beträchtlich vergrößert.

Meerschweinchen Nr. 314. Gewicht 500 ^{grm}. 45 Tage lang andauernde Inhalation von Schleifsand. Am 18. II. $^1/_{50}$ T.B.-Öse in die Luftröhre. Stirbt nach einem Monat. Sektionsbefund: Käsige, tuberkulöse Pneumonie, welche beinahe das ganze Lungenparenchym überzieht. (Fig. 4.) Negativer Befund in den anderen Organen.




1
2
3
4
5
6

Meerschweinchen Nr. 763. Gewicht 690 grm. Inhalation von Zementstaub während über 2 Monaten. Am 7. III. wird subkutan in die rechtsseitige Leistengegend $^1/_{10}$ T.B.-Öse injiziert. Stirbt am 10. V. in tiefster Kachexie. Der Sektionsbefund ist sehr interessant: Mäßige Anschwellung und Verkäsung der rechtsseitigen Leistenlymphdrüsen; keine tuberkulöse Läsion in den anderen Organen; die Lungen allein zeigen, entsprechend des rechtsseitigen oberen Lappens, eine maiskorngroße Kaverne (Fig. 5) und eine sehr große Kaverne in der linken Lunge, welche fast den ganzen unteren Lappen besetzt. (Fig. 6.) Im übrigen zeigt das Lungenparenchym zahlreiche, kleine, verkäste Herde; Hilusdrüsen angeschwollen aber nicht verkäst.

Meerschweinchen Nr. 467. Gewicht 400 grm. Etwa 2 Monate lang Inhalation von Kohlenstaub (Anthracit). $^1/_{50}$ T.B.-Öse in die Luftröhre. Geht nach 35 Tagen zugrunde. Sektionsbefund: Beiderseitige, hauptsächlich die unteren Lappen besetzende Lungentuberkulose mit Bildung von zahlreichen, kleinen, oft zusammenfließenden Kavernen. (Fig. 7.) Hilusdrüsen angeschwollen und schwärzlich gefärbt.

Meerschweinchen Nr. 406. Gewicht 550 grm. Während 2 Monaten Inhalation von Zementstaub. Am 18. II. $^1/_{50}$ T.B.-Öse in die Luftröhre. Stirbt am 4. IV. Sektionsbefund: Diffuse Lungentuberkulose nebst Bildung von kleinen, zahlreichen, oft zusammenfließenden Kavernen; fast vollständige Sklerose des Lungenparenchyms. (Fig. 8.) In der Milz und in der Leber sind kleine verkäste Herde vorhanden.

Meerschweinchen Nr. 593. Gewicht 615 grm. Während 50 Tagen Inhalation von feinster, gepulverter Perlmutter (Typus Mississippi[1]) $^1/_{20}$ T.B.-Öse in die Luftröhre. Stirbt nach 40 Tagen. Sektionsbefund: Zahlreiche, zusammenfließende Kavernen, welche den ganzen linksseitigen unteren Lappen besetzen (Fig. 9); ähnliche, jedoch leichtere Veränderungen in der rechten Lunge. In den anderen Organen besteht keine nennenswerte Läsion.

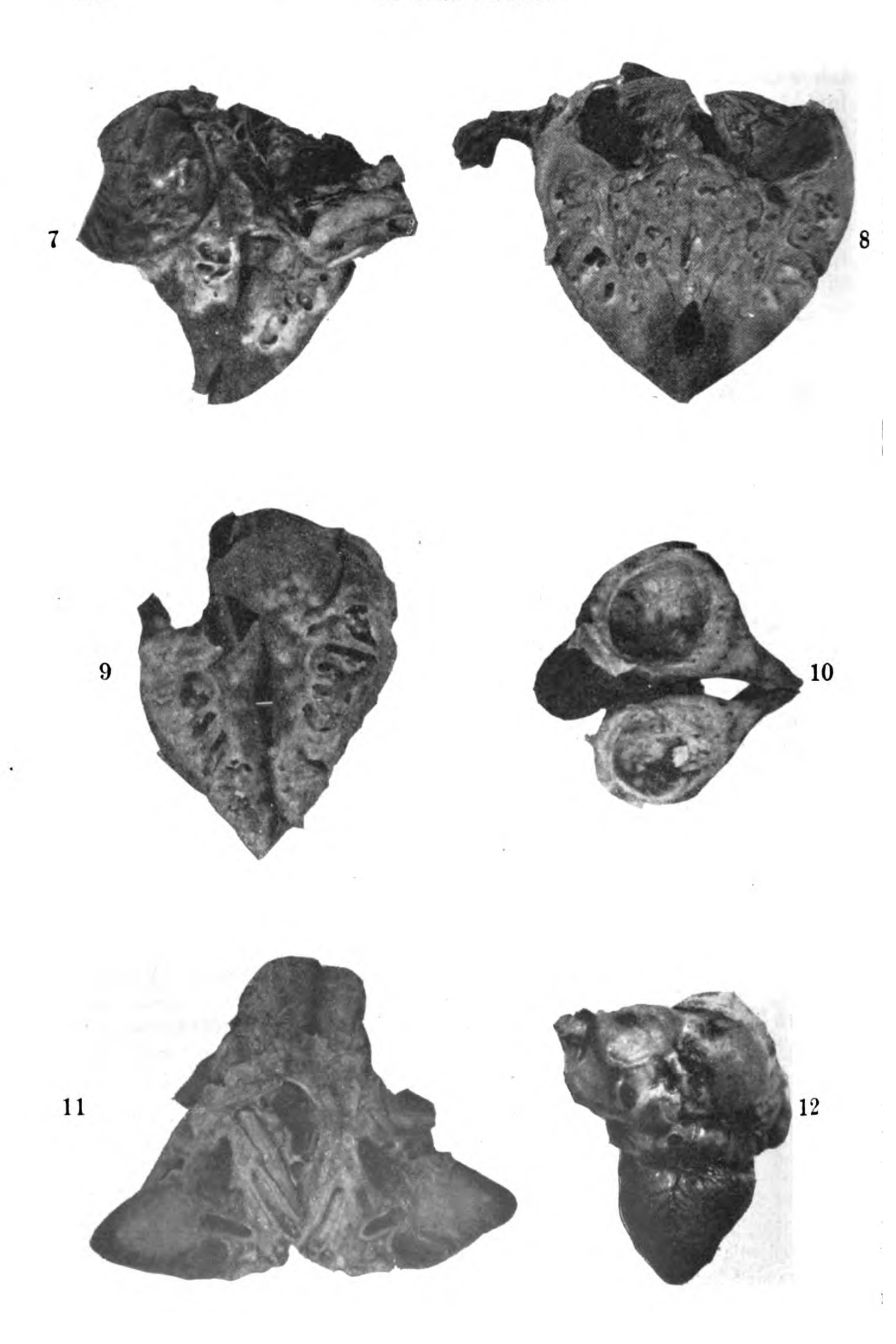
Meerschweinchen Nr. 748. Gewicht 555 grm. Während über zwei Monaten Inhalation von Schleifsand. Am 7. XII. endovenöse Injektion von $^1/_{100}$ T.B.-Öse. Stirbt nach 3 Monaten. Sektionsbefund: Beiderseitige Lungentuberkulose mit Bildung einer breiten Kaverne, welche den ganzen rechten, oberen Lappen besetzt. (Fig. 10.) Einzelne verkäste Tuberkel in der Leber und in der Milz.

Meerschweinchen Nr. 761. Gewicht 650 grm. Während 3 Monaten Inhalation von Zementstaub. $^1/_{10}$ T.B.-Öse in die Luftröhre. Stirbt nach kaum 15 Tagen. Sektionsbefund: Miliare, diffuse Lungentuberkulose, beträchtliche Anschwellung der mediastinalen Lymphdrüsen nebst Druck der größten Bronchien und der mediastinalen Gefäße. (Fig. 11.)

Meerschweinchen Nr. 758. Gewicht 580 grm. Etwa 2 Monate lang Inhalation von Zementstaub. Am 9. XII. $^1/_{50}$ T.-B.-Öse in die Luftröhre. Stirbt am 3. II. Auch in diesem Falle ist der Sektionsbefund sehr interessant:

[1] Ich habe drei verschiedene Typen von gepulverter Perlmutter versucht: Mississippi, die feinste, Egyptische und Lingah, welch' letztere die gröbste ist. Die Resultate sind immer gleich gewesen.




7
8
9
10
11
12

Nach Spaltung der Brusthöhle ist über dem Herzen eine enorme, weißliche Geschwulst zu beobachten, welche eine fleischige Beschaffenheit zeigt und den größten Teil der Brusthöhle besetzt. (Fig. 12.) Ist mit der Herzbasis innig verwachsen und umhüllt sämtliche Organe des vorderen und hinteren Mediastinums (Gefäße, Nerven und Bronchien), die Speiseröhre ausgeschlossen. Die Querschnitte dieser Geschwulst zeigen im Zentrum zahlreiche Verkäsungsherde. (Fig. 13.) Es handelt sich also um eine typische, tuberkulöse Mediastinitis, welche angesichts ihrer Größe und des auf die größeren Gefäße, sowie auf die Bronchien ausgeübten Druckes die Zirkulation und die Atmung beträchtlich hindern sollte. Die Lungen zeigen mäßige, tuberkulöse Veränderungen, welche in den oberen Lappen begrenzt sind; miliare Tuberkel in dem Milz- und Leberparenchym.

13 

 14

Meerschweinchen Nr. 152. Gewicht 600 grm. Während 2 Monaten Inhalation von Schleifsand. Endovenöse Injektion von $^1/_{10}$ T.B.-Öse. Tod nach 25 Tagen. Sektionsbefund: Diffuse, miliare Lungentuberkulose, tuberkulöse Mediastinitis, welche der des vorigen Falles ähnlich, aber viel kleiner ist. (Fig. 14.)

Im vorstehenden habe ich im einzelnen einige der interessantesten Fälle, welche ich bei meinen Versuchen beobachtete, geschildert. Der Kürze halber und um Wiederholungen zu vermeiden verzichte ich auf eine nähere Beschreibung anderer ähnlicher Fälle.

Bevor ich von meinen allgemeinen Betrachtungen über diese Befunde auf die Schlußfolgerungen übergehe, möchte ich einige Einzelheiten der zahlreichen, für jede Versuchsgruppe ausgeführten Kontrollen kurz erwähnen:

Meerschweinchen Nr. 760. Gewicht 620 grm. Am 9. XII. subkutane Injektion von $^1/_{10}$ T.B.-Öse. Am 4. I. befindet sich das Tier in ausgezeichnetem Zustande. Gewicht 705 grm; ist trächtig; Ende des Monats wirft es normale Kleine. Wird in sehr gutem Zustande am 7. III. getötet. Der Sektionsbefund — außer einigen verkästen Leistendrüsen — ist negativ.

Meerschweinchen Nr. 763. Gewicht 590 grm. Am 9. XII. endovenöse Injektion von $^1/_{10}$ T.B.-Öse. Am 4. I. befindet sich das Tier in sehr gutem Zustande (Gewicht 680 grm); in den ersten Tagen des Monats März wird es getötet. Sektionsbefund negativ.

Meerschweinchen Nr. 759. Gewicht 555 grm. Am 9. XII. peritoneale Injektion von $^1/_{10}$ T.B.-Öse. Das Verhalten gleicht dem des vorhergehenden Versuchstieres. Sektionsbefund negativ.

Meerschweinchen Nr. 276. Gewicht 610 grm. Am 1. II. $^1/_{10}$ T.B.-Öse in die Luftröhre. Das Tier befindet sich nachher in einem guten Zustande. Körpergewicht erhöht. Wird am 2. V. getötet. Sektionsbefund: Kleine fibröse Knötchen in den oberen Lappen beider Lungen. Histologisch werden solche Knötchen als Tuberkel in sklerotischer Metamorphose betrachtet. Nichts Bemerkenswertes in den anderen Organen.

Die Resultate der anderen Kontrollversuche waren stets die gleichen, so daß ich es als überflüssig erachte, dieselben hier eingehender zu beschreiben.

Aus dem im vorstehenden Auseinandergesetzten ergibt sich in deutlicher Weise, daß die experimentelle, fortgesetzte Inhalation von verschiedenen Staubarten oder wenigstens derjenigen, welche eine stärkere mechanische Wirkung entfalten, an und für sich keine schweren Veränderungen der Luftwege und namentlich des Lungenparenchyms hervorrufen kann; jedoch ist diese Inhalation imstande, die Widerstandsfähigkeit des Lungengewebes gegen die Infektionsträger beträchtlich zu vermindern: sie bereitet den günstigen Boden für die weitere Entwicklung der Infektionskeime vor. Meine Versuche bezüglich der tuberkulösen Infektion sind die beweiskräftigsten; jedoch ist wohl anzunehmen, daß diese Erscheinung nicht dem Tuberkelbacillus allein zukommt, vielmehr, daß dieselbe auch durch alle Infektionskeime hervorgerufen werden kann, welche die Atmungsorgane angreifen.

Ich möchte aber insbesondere die Aufmerksamkeit auf eine wichtige Tatsache lenken: Bei den Meerschweinchen, welche noch lange Zeit hindurch durch fortgesetzte Staubinhalationen dieser Tuberkelinfektion ausgesetzt werden, betreffen die spezifischen, experimentell hervorgerufenen Läsionen stets und beinahe ausschließlich die Lungen und die dazu gehörenden Lymphorgane, und dies geschieht nach irgend welchem Einverleibungswege des Tuberkelvirus. In wenigen Fällen habe ich zwar neben den fast immer schweren Lungenläsionen auch tuberkulöse Veränderungen in anderen Organen und namentlich in der Leber und in der Milz, welche übrigens sehr beschränkt waren, beobachten können.

Bei den normalen Meerschweinchen, wie bekannt, und wie ich außerdem in einigen Kontrolltieren konstatieren konnte, bilden nach irgend einem Einverleibungsweg die spezifischen Lungenläsionen echte Ausnahmen. Sie treten nie, wenigstens bei den hier angewendeten Versuchsbedingungen, ausschließlich auf. In dem größten Teil der normalen Meerschweinchen tritt mehr oder weniger rasch eine universelle Tuberkulose auf, welche



zuerst die Lymphorgane und dann die Leber, die Milz, die serösen Häute und nur selten die Lungen angreift, ohne daß bei den gewöhnlichen Versuchsbedingungen eine diffuse Lungentuberkulose und noch weniger eine Kavernenbildung zustande kommen.

Mit anderen Worten, bei der experimentellen Hervorrufung einer Lungentuberkulose findet man bedeutende Schwierigkeiten, wenn man dazu normale Meerschweinchen benützt; während dieselbe in den Kaninchen sehr leicht hervorgerufen wird und bei diesen Tieren die häufigste und schwerste tuberkulöse Läsion die der Lunge ist.

Die vorher der Staubinhalation ausgesetzten Meerschweinchen werden immer von einer schweren und fast immer tödlichen Lungentuberkulose befallen. Diese Tatsache ist leicht erklärlich, wenn die Infektion durch den Luftweg beigebracht wurde, in welchem Falle, wie bekannt, die Tuberkelbazillen mit Leichtigkeit und sehr schnell in die Lungen gelangen können und dadurch in dem Parenchym tuberkulöse Läsionen hervorrufen, welche nachträglich durch die Lymphwege hindurch sich weiter entwickeln und sämtliche Organe angreifen können; die Erklärung wird aber schwerer, wenn die künstliche Infizierung der Versuchstiere durch andere Wege stattgefunden hat: subkutan, peritoneal, endovenös.

Es sind aber gerade diese Fälle, welche am wichtigsten sind, um die schädliche, durch die inhalierten Staubarten gegebene Einwirkung auf die Luftwege zu bestätigen. Dadurch wird in deutlicher Weise nachgewiesen, daß diese Staubarten die Widerstandsfähigkeit des Lungenparenchyms verringert und dadurch das Auftreten und die weitere Entwicklung einer spezifischen Erkrankung der Atmungsorgane begünstigt haben. Der Sektionsbefund in diesen Fällen kann zwar nur dadurch erklärt werden, daß es sich um eine Verminderung der Widerstandsfähigkeit des Lungengewebes handelt, welche infolge der kontinuierlichen Staubinhalation allmählich zustande kam; denn es ist wohl bekannt, daß der Tuberkelbacillus im allgemeinen schwerere Läsionen dort hervorruft, wo er einen kleineren Widerstand seitens der Organe und der Gewebe findet als bei seiner Eindringungsstelle.

Es ist also ganz deutlich, daß die durch die fortgesetzte Inhalation der gewöhnlichsten Fabrikstaubarten hervorgerufenen Läsionen (obwohl an und für sich leicht und unbeträchtlich) vielleicht das wichtigste Hilfsmittel zum Auftreten einer Lungentuberkulose darstellen, sogar in den Fällen, wo der spezifische Keim nicht durch die Luftwege in den Organismus gelangt. In den mitgeteilten Fällen handelt es sich zweifelsohne um tuberkulöse Läsionen, welche nicht nur makroskopisch, sondern auch histologisch und bakterioskopisch nachgewiesen wurden. Nur wenige Worte möchte ich noch über diese letzten Tatsachen beifügen, näm-



lich über die verschiedenartige, von den verschiedenen Staubtypen entfaltete Wirkung; ich muß aber sogleich erklären, daß diesbezüglich meine Versuche keine sicheren und wichtigen Ergebnisse geliefert haben. Außer dem Kalk- und Gipsstaub haben die übrigen von mir benüzten Staubarten, obwohl ihre mechanische Wirkung eine sehr verschiedene war, stets die gleichen Resultate gegeben: d. h. sämtliche Staubarten haben in gleicher Weise den Boden und die Entwicklung der tuberkulösen Erkrankung vorbereitet.

Diese Konstatierung, welche übrigens im Widerspruch zu der klinischen Erfahrung und sogar zu der Logik steht, ist nicht so zu verstehen, daß sämtliche untersuchten Staubarten in gleicher Weise gefährlich sind; im Gegenteil beweist sie wenigstens aus diesem Gesichtspunkte die unvermeidliche Unzulänglichkeit der angestellten Versuche. Aus technischen Gründen sind bei diesen Untersuchungen zwar die Tiere einer stürmischen Inhalation von großen Staubmengen, Mengen, welche bedeutend größer waren, als dies in den staubigsten Fabrikwerken der Fall ist, ausgesetzt worden. Es ist somit leicht verständlich, daß die Staubkonzentration bei den Versuchen die mechanische Wirkung ganz in den Hintergrund gestellt hat, welch letztere von den einzelnen Staubarten direkt abhängig ist.

Von derselben Tatsache hängen gewiß die stets positiven Sektionsbefunde, welche ich mit dem Zementstaub gewonnen habe, ab, während in der Praxis bekanntlich die Neigung besteht, dieser Staubart keine Wichtigkeit als disponierendes Moment der Lungentuberkulose zuzuerkennen.

Trotz dieser unvermeidlichen Mängel bei den geschilderten Versuchen habe ich jedoch durch dieselben in deutlichster Weise nachgewiesen, welch große Wichtigkeit die kontinuierliche Inhalation der gewöhnlichen Fabrikenstaubarten als begünstigendes Moment für das Auftreten und für die rasche Entwicklung eines tuberkulösen Prozesses in den Atmungsorganen besitzt.



Literatur-Verzeichnis.

Bachmeister, *Verhandl. d. 20. deutschen Kongr. f. innere Medizin.* Wiesbaden 1911.

Derselbe, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1911. Nr. 27.

Derselbe, *Mitteilungen a. d. Grenzgebiet der Medizin und Chirurgie.* 1911. Bd. XXIII.

Bruyant, *Compt. rend. Soc. de Biol.* 1911. T. LXXI. p. 143.

Cobbet, *Journ. of Pathol. and Bakt.* 1910. Vol. XIV.

W. N. Derevenko, *Arbeiten a. d. pathol.-anat. Institut zu Tübingen.* 1911. Bd. VII.

Devoto e Cesa-Bianchi, *Il Ramazzini.* 1911. — *Atti III Congr. Malatt. prof.* Torino 1911.

Jurghelinnas, *Tesi di Kiew.* 1911.

Kretz, *13. Versammlung der deutschen patholog. Gesellschaft,* Leipzig 1909.

Liebermeister, *Ziegler's Beiträge.* Bd. L.

Stumpf, *82. Versammlung deutscher Naturforscher u. Ärzte.* Königsberg 1910.

Wainwright u. Nichols, *Amer. Journ- Med. Sc.* 1905. Vol. CXXX.



Kurze Bemerkungen

zu der Arbeit von Dr. A. Korff-Petersen und Dr. H. Brinkmann.[1]

Von

Prof. Dr. **W. Weichardt** und Dr. **Hermann Stötter**.

In bezug auf diese Arbeit verweisen wir unparteiische Fernstehende auf die unten verzeichneten Publikationen.

Wir bitten diese mit den Behauptungen Dr. Korff-Petersens und Dr. Brinkmanns zu vergleichen und überlassen es den Fachgenossen, nach diesem Vergleiche die Arbeit der beiden Autoren entsprechend zu beurteilen.

Einige der größten Unstimmigkeiten sind bereits gelegentlich einer Arbeit von Dr. med. Karl v. Angerer und Dr. phil. Hermann Stötter anderen Orts[2] richtig gestellt worden.

Eine Polemik an dieser Stelle halten wir aus folgendem Grunde für zwecklos: Die beiden Herren Autoren geben Versuchsfehlergrenzen bis 13 n/1000 H_2SO_4 Ausgleich in ihren blinden Versuchen an. Die Maximalfehlergrenze eines in unserer Technik einigermaßen Geübten beträgt aber, wie wir uns in zahlreichen Parallelversuchen, die von verschiedenen Personen und in den verschiedensten Laboratorien ausgeführt wurden, überzeugt haben, 0·5 bis allerhöchstens in ganz seltenen Fällen 2 ccm n/1000 H_2SO_4. Diese möglichen Fehler werden durch Doppelbestimmungen der ausschlaggebenden Werte ausgeschaltet.

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. LXXII.

[2] *Münchener med. Wochenschrift.* 1912. Nr. 38.



Angesichts dieser Tatsache lehnen wir die Kurven von Autoren ab, welche persönliche Fehler, die diese Grenzen überschreiten, noch nicht zu vermeiden gelernt haben, ebenso natürlich auch alle Schlußfolgerungen, welche auf einer derartigen Basis aufgebaut sind.

W. Weichardt, Sichtbarer Nachweis von Antigen-Antikörperbindungen in vitro-Epiphaninreaktion. *Münchener med. Wochenschrift.* 1911. Nr. 31 u. 40.

Derselbe, Über weitere Versuche, Antigen-Antikörperwirkungen sichtbar zu machen. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1911. Nr. 43.

Fr. Schroen, Studien mit der Weichardtschen Epiphaninreaktion. *Münch. med. Wochenschrift.* 1910. Nr. 38. — *Deutsche med. Wochenschrift.* 1911. Nr. 6. S. 260. — *Ebenda.* 1911. Nr. 12. S. 559.

H. Stötter, Über den gegenwärtigen Stand der Studien mit der Epiphaninreaktion. *Zeitschr. f. Immunitätsf. und exp. Therap.* 1911. Bd. XI. Hft. 6. S. 749.

E. Rosenthal, Versuche, Antigen- und Antikörperbeeinflussungen sichtbar zu machen. *Ebenda.* 1912. Bd. XIII. Hft. 4. S. 383.

H. Stötter u. E. Rosenthal, Versuche, Antigen-Antikörperbeeinflussungen sichtbar zu machen. *Ebenda.* 1912. Bd. XIV. H. 1.

E. Rosenthal, Versuche, Antigen-Antikörperbeeinflussungen sichtbar zu machen. *Ebenda.* 1912. H. 2. S. 159.

C. v. Angerer u. H. Stötter, Über Versuche, Antigen-Antikörperwirkungen sichtbar zu machen. *Münchener med. Wochenschrift.* 1912. Nr. 38. S. 2035.

E. Rosenthal, Über neue Ergebnisse der Studien mit der Epiphaninreaktion. *Zeitschr. f. Chemotherapie usw.* Teil I. Originale. Bd. I. S. 156.



Erwiderung auf vorstehende „Kurze Bemerkungen“.

Von

Dr. **Korff-Petersen** und Dr. **Brinkmann,**
Assistenten am Hygienischen Institut in Berlin.

Auf die Entgegnung der Herren Prof. Weichardt und Dr. Stötter erwidern wir:

Bei einigermaßen aufmerksamem Durchlesen unserer Ausführungen hätte es den beiden Autoren nicht entgehen können, daß wir ausdrücklich darauf hingewiesen haben, daß wir zwar mit der ursprünglichen groben Technik Fehler bis zu 13 ccm n/1000 Schwefelsäure bekamen, daß es uns aber durch Verfeinerung der Technik gelang, die Fehlergrenzen bei „blinden Versuchen“ auf 2 ccm n/1000 Schwefelsäure und weniger (durchschnittlich 1·2 ccm) zu reduzieren. Das Wesentliche, worauf es ankommt, ist aber, daß in demselben Maße, wie die Fehlergrenzen kleiner werden, auch die Kurven der Versuche mit Toxin und Antitoxin zusammenrücken, so daß sie immer innerhalb der jeweiligen Fehlergrenzen liegen. Dies sei hier nochmals hervorgehoben.

Die Behauptung, wir hätten nicht gelernt, persönliche Fehler, die eine Grenze von 2 ccm n/1000 Schwefelsäure überschreiten, zu vermeiden, und unsere Resultate seien deshalb überhaupt nicht diskutabel, müssen wir also als eine Irreführung der Leser auf das Entschiedenste zurückweisen.



[Aus dem Hospital Kaiser Paul I. in Moskau.]

Zur Frage über die bakteriologische Diagnostik der Diphtherie.

Von

Dr. med. **E. J. Marzinowsky**.

(Hierzu Taf. II.)

Unter den Infektionskrankheiten ist die Diphtherie eine der am besten bekannten Erkrankungen, und nichtsdestoweniger stoßen wir bei deren Diagnostik häufig auf große Schwierigkeiten.

Die Methode der bakterioskopischen Untersuchung kann nicht als ein sicheres Verfahren betrachtet werden und gibt z. B. in Kruppfällen, wo man sofort zur Serumbehandlung schreiten muß, den größten Prozentsatz von Fehlern.

Was das bakteriologische Untersuchungsverfahren anbelangt, so ist es zweifellos genauer als das obige; jedoch auch bei dieser Methode ist eine Fehldiagnose, wie wir das weiter unten sehen werden, nicht ausgeschlossen; mit der Vervollkommnung der mikroskopischen Technik und dank der Einführung in die Praxis neuer Nährböden, wird die Möglichkeit eines Fehlers beinahe zu Null.

Bei der Diagnostik der Diphtherie müssen die Form der Stäbchen, ihre Größe, Lagerung und Färbbarkeit nach Gram und Neisser in Betracht gezogen werden. Das letzte Verfahren gibt uns die Möglichkeit, beinahe fehlerfrei das Diphtheriestäbchen zu diagnostizieren, für welches die Lokalisation der Körner charakteristisch erscheint. Für gewöhnlich liegen zwei runde Körner an beiden Enden des Stäbchens, zuweilen findet man noch ein drittes, das kleiner ist und in der Mitte liegt.



Jedoch waren alle diese Methoden ungenügend, um das Diphtheriestäbchen von anderen Mikroben, die beim Menschen gefunden werden, rasch und sicher differentialdiagnostisch zu trennen. In der letzten Zeit wird eine ganze Reihe von Nährböden empfohlen, die dazu verhelfen sollen, die Diagnostik dieser Krankheit sicherzustellen und zu beschleunigen. Fast alle Nährböden basieren auf der Eigenschaft des Diphtheriestäbchens, in Gegenwart von Zucker, die alkalische Reaktion des Nährbodens in sauere zeitweilig umzuwandeln. Um den Charakter der Veränderungen des Nährbodens verfolgen zu können, wird zu demselben als Indikator Lackmus, Neutralrot usw. hinzugefügt. Am häufigsten kommen die Nährböden von Rothe und analoge (His, Thiel) zur Anwendung.

In diesem Jahre hatte Mandelbaum für die bakteriologische Diagnostik der Kolonien des Diphtheriebacillus Glyzerinagar vorgeschlagen, auf dessen Oberfläche Menschenblut in geringer Menge ausgestrichen wird. Außerdem müssen wir hier noch den Nährboden von Conradi nennen, der mit Kalium tellurosum angefertigt wird und auf dem die Diphtheriebazillen in Form von schwarzen Kolonien wachsen. Wir möchten auf die Besonderheiten des Wachstums des Diphtheriebacillus auf diesen Nährböden nicht näher eingehen, da sie ja allgemein bekannt sind; erwähnen wollen wir nur, daß auch bei der Anwendung dieser Nährböden Fehler nicht ausgeschlossen sind. Im allgemeinen muß bemerkt werden, daß diese Nährböden, obgleich sie für die Isolierung der Diphtheriebazillen nicht vollkommen anwendbar sind; für die Diagnostik der schon isolierten Kulturen unersetzbar erscheinen. Untersuchen wir nun, worin die Fehlerquelle bei der Diagnostik des Diphtheriebacillus besteht.

Bakterien, welche mit den Diphtheriestäbchen verwechselt werden können, können in zwei Gruppen eingeteilt werden: Zur ersten gehören Bakterien, die mit den Diphtheriebazillen nichts Gemeinsames haben, wie z. B. Streptotrix lingualis, der sich auch nach der Methode von Neisser sehr gut färben läßt, oder die B. pseudodiphtheriae von Hoffmann, die eigentlich fälschlicherweise als pseudodiphtheritische bezeichnet werden: sie haben mit den Diphtheriebazillen nichts Gemeinsames und können deswegen mit ihnen kaum verwechselt werden. Wir müssen jedoch erwähnen, daß in den ersten Generationen die B. pseudodiphtheriae Hoffmanns zuweilen größere Dimensionen aufweisen können; ferner muß darauf hingewiesen werden, daß der Streptotrix lingualis sich vom Diphtheriebacillus durch den Charakter seines Wachstums auf Serum unterscheidet: er wächst in Form eines wenig bemerkbaren Belages und verflüssigt dabei den Nährboden. Viel schwerer ist es, den Diphtheriemikroben von den Bakterien aus der Gruppe des Diphtherideae zu trennen, die in der Natur stark verbreitet sind und auf der Haut und den Schleim-



häuten beim Menschen bei gangränösen und überhaupt entzündlichen Prozessen vorkommen. Derartige Bakterien konnten wir öfters bei Anginen, Stomatitiden, bei Rhinitis mit blutigem Ausfluß, bei den verschiedensten ulzerösen Prozessen, z. B. in Fällen von Ulcera mollia, von Syphilis usw. finden. Wir fanden sie zuweilen auch in den inneren Organen, wie z. B. in Fällen von gangränöser Cystitis, in den Bronchoektasien und in Lungenabszessen.

Im letzten Fall konstatierte ich die Anwesenheit dieser Stäbchen ohne Beimengung anderer Mikroben, worin ich mich beim Studium der Kulturen überzeugen konnte, die hierbei isoliert worden waren; diese Befunde geben mir das Recht anzunehmen, daß einigen der Diphtherideae auch pyogene Eigenschaften zukommen. Ich habe nicht alle diese Mikroben einem allseitigen Studium unterwerfen können, aus welchem Grunde ich nur einige Arten anführen werde, und zwar hauptsächlich diejenigen, welche ihrer Form und Lokalisation nach mit den diphtheritischen leicht verwechselt werden können. Sie können in der Nase und im Rachen, entweder als selbständige oder im Gemisch mit Diphtheriebazillen vorgefunden werden.

Unter diesen Mikroben entdeckt man nicht selten, zumal bei Anginen, ein Stäbchen, welches morphologisch und seiner Lokalisation nach dem Diphtheriestäbchen vollkommen ähnlich ist, sich ebenso gut nach Neisser färben läßt, jedoch seiner unbedeutenden Größe nach sich vom ersten unterscheidet. Das ist sozusagen ein Diphtheriebacillus en miniature. Auf zuckerigen Nährböden mit Lackmus produziert dieses Stäbchen Säure, obgleich weniger energisch im Vergleich mit dem Diphtheriebacillus.

Im Tierversuch erwies es sich vollkommen unschädlich, nicht pathogen, was von mir an mehreren Kulturen festgestellt werden konnte. Zuweilen wurde es zufällig sogar bei Gesunden gefunden; es fehlen uns genügende Gründe, diesem Stäbchen eine ätiologische Rolle bei irgendwelchen Erkrankungen zuzuschreiben.

Bei blutigen Rhinitiden der Kinder kommt sehr oft, zuweilen sogar ohne Beimengung anderer Mikroben, ein Stäbchen vor, welches seiner Form und Lagerung nach im höchsten Grade an den Diphtheriebacillus erinnert, sich vom letzteren aber dem Charakter seiner Körnelung nach bei der Färbung nach Neisser unterscheidet. Während wir beim Diphtheriestäbchen zwei Körner finden, die an beiden Enden gelegen sind, zuweilen noch ein drittes in der Mitte, ist die Zahl der Körner bei dem letzterwähnten Stäbchen drei bis fünf; sie zeichnen sich durch verschiedene Größen aus und liegen ohne jegliche Regelmäßigkeit im Stäbchen. Infolge der äußerst starken Verbreitung dieses Mikroben, stößt die Diagnostik der Diphtherie, gerade aus diesem Grunde auf die größten Schwierigkeiten; er kann aber leicht vom Diphtheriebacillus auf Lackmus-

nährböden mit Zusatz von Zucker unterschieden werden, da er keine Säure produziert und die Farbe des Nährbodens nicht verändert. Was die Versuche an diesen anbelangt, so sind einige seiner Kulturen für Meerschweinchen pathogen, indem sie bei denselben das Auftreten von Spätparalysen, 2 bis 3 Monate nach der Impfung hervorrufen, die zur Abmagerung und zum Tode des Tieres führen.

Da dieser Mikrobe pathogene Eigenschaften besitzt, ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß er auch eine ätiologische Rolle bei einigen Formen der blutigen Rhinitiden spielt, und dieses um so mehr, als die Anwendung von Antidiphtherieserum in derartigen Fällen auf den Krankheitsprozeß absolut keinen Einfluß ausübt. Die Agglutination dieses Mikroben mit dem Serum von Kranken (zwei Fälle) gelang nur bei nicht hohem Titer 1:30. Andere Immunitätsreaktionen sind von mir noch nicht erprobt worden. Bei purulenten Otitiden der Kinder, zumal bei der gangränösen Form, findet man ziemlich häufig ein Stäbchen, das dem Diphtheriebacillus ähnlich ist, sich von demselben jedoch durch seine große Dimension unterscheidet. Dieser Mikroorganismus zeichnet sich auch durch großen Polymorphismus aus; in Kulturen finden sich neben großen Exemplaren in reichlicher Menge Stäbchen, die den Diphtheriebazillen ähnlich sind.

Die ersteren von diesen Bazillen werden als Involutionsformen des Diphtheriestäbchens angesehen.

Bei der Färbung nach Neisser entdeckt man in den Stäbchen eine scharf ausgesprochene Körnelung; wie auch im vorhergegangenen Fall ist die Form und Lokalisation der Körner eine verschiedene. Auf Lackmusnährböden produziert dieses Stäbchen entweder gar keine Säure, oder bildet sie in sehr schwachem Grade auf Nährböden mit Zusatz von Lävulose.

Tieren gegenüber ist dieses Stäbchen schwach pathogen; an der Injektionsstelle bildet sich ein kleines Infiltrat, welches bald resorbiert wird. Die Sektion der Tiere in dieser Periode ergibt gar keine Veränderungen in den inneren Organen.

An dieser Stelle muß noch erwähnt werden, daß wir unter den Bazillen der Xerose eine Abart finden konnten, welche beim Wachstum auf Zuckernährböden mit Zusatz von Lackmus eine Kultur bildete, ähnlich dem Diphtheriebacillus, aber nur schwächer. Dieser Bacillus unterschied sich erstens durch sein Wachstum auf Serum, wo er im höchsten Grade zarte, tauähnliche, kaum sichtbare Kolonien bildete und zweitens dadurch, daß er für Tiere absolut nicht pathogen war.

Wir haben hier die Beschreibung nur einiger Mikroben gegeben, die mit den Diphtheriebazillen verwechselt werden können und welche sich



andererseits gleichzeitig von denselben durch diese oder jene Eigenschaften unterscheiden. So z. B. produziert das bei blutigen Rhinitiden vorkommende Stäbchen, wie wir dies schon gesehen haben, auf Lackmusnährböden keine Säure. Die bei Otitiden gefundenen Stäbchen zeichnen sich durch ihre bedeutende Größe aus; das Xerosestäbchen zeichnete sich in unserem Fall durch sein charakteristisches Wachstum auf Serum aus. Wir können jedoch unter den Mikroben aus der Gruppe der Diphtherideae auch eine große Anzahl solcher finden, die sich von den Diphtheriestäbchen in nichts unterscheiden und von den meisten Autoren, besonders von den englischen (Goorman, Arkwright u. a.) für echte Diphtheriebazillen angesehen werden, die jedoch ihre virulenten Eigenschaften eingebüßt haben. Indem ich das Vorhandensein einer nicht virulenten Form des Diphtheriebacillus nicht in Abrede stelle, muß ich mich doch zugunsten des Vorhandenseins von Mikroben aussprechen, die den Diphtheriebazillen vollkommen ähnlich, aber mit denselben nicht identisch sind, und welche vielleicht in der Pathologie des Menschen eine große Rolle spielen, indem sie entweder selbst als Erreger einzelner Krankheitsformen auftreten oder andere Erkrankungen komplizieren.

Einige Kulturen, wie z. B. die von mir in einem Fall von Ulcus molle oder von der Hautoberfläche isolierte, waren in allen Beziehungen den Diphtheriebazillen kolossal ähnlich, mit Ausnahme ihrer pathogenen Eigenschaften. Ich glaube, daß wir noch nicht genügende Gründe haben, auch diese Mikroben zu den avirulenten Diphtheriebazillen zu rechnen.

Die Frage nach derartigen Mikroben aus der Gruppe der Diphtherideae hat eine große praktische Bedeutung, da nicht selten die Verwechslung derselben mit den Diphtheriestäbchen zur Fehldiagnose mit allen ihren nicht wünschenswerten Konsequenzen führen kann (Isolierung der Kranken, Schließung der Schulen, Anaphylaxie). Unter anderem werden diese Bakterien sehr häufig für Evolutionsformen der Diphtheriebazillen bei den Rekonvaleszenten nach überstandener Diphtherie gehalten.



Literatur.

Rothe, Beitrag zur Differenzierung der Diphtheriebazillen. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1907. Bd. XLIV. Orig.

M. Mandelbaum und Heinemann, Beitrag zur Differenzierung von Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen. *Ebenda.* Bd. I. S. 3 u. 356.

Conradi und Troch, Ein Verfahren zum Nachweis des Diphtheriebacillus. *Münchener med. Wochenschrift.* 1912. Nr. 30.

H. M. Goorman, Variability in the diphtheria group of bacilli. *Journ. of inf. dis.* 20 Oct. 1908. Vol. V.

J. A. Arkwright, On the production of antitoxin by the injection of filtrates of non-virulent diphtheria bacilli. *Journ. of Hyg.* Dec. 1909. Vol. IX.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. II.)

Sämtliche Mikrophotogramme sind bei einer Vergrößerung von 1100 angefertigt worden.

Fig. 1. B. diphtheriae im Belage. Färbung nach Löffler.

Fig. 2. B. diphtheriae-Kultur. Färbung nach Neisser.

Fig. 3. Streptotrix lingualis-Kultur. Färbung nach Neisser.

Fig. 4. Diphtherieähnliche Bazillen, die bei blutiger Rhinitis vorkommen. Färbung nach Löffler.

Fig. 5. Desgl. Färbung nach Neisser. Die Zahl der Körner und ihre Lagerung sind nicht typisch.

Fig. 6. Diphtherieähnliche Bazillen bei Lungengangrän. Färbung nach Löffler.

Fig. 7. Diphtherieähnliche Bazillen aus einem Fall von Ulcus molle. Färbung nach Löffler.

Fig. 8. Diphtherieähnliche Bazillen bei gangränöser Otitis. Färbung nach Löffler.



[Aus dem Hospital Kaiser Paul I. in Moskau.]

Über die biologische Färbung der Schimmelpilze.

Von

Dr. med. **E. J. Marzinowsky**.

(Hierzu Taf. III.)

Die Erscheinungen der Symbiose und des Antagonismus zwischen den Bakterien sind nicht nur von großem wissenschaftlichen, sondern auch teilweise von rein praktischem Interesse. Wie bekannt, hatte sogar Metschnikoff, sich auf das Prinzip des Antagonismus zwischen den Bakterien stützend, Versuche gemacht, die Darmflora des Menschen zwecks Bekämpfung der Senilitas praecox und einiger Infektionskrankheiten zu ändern. Aus diesem Grunde scheinen einige von mir gemachte Beobachtungen gewisses Interesse zu beanspruchen, welche sich auf die Symbiose zwischen Schimmelpilzen und pigmenthaltigen Bakterien beziehen. Macht man auf einem Nährboden gleichzeitig eine Aussaat irgendwelcher Pigmentbakterien, z. B. von B. prodigiosus und von Schimmelpilzen aus der Mucor-, Penicillum- oder Aspergillusgruppe (wir stellten Untersuchungen mit Mucor corymbifer, Aspergillus flavescens und Penicillum album an), so beobachtet man unter dem Mikroskop, wie das Myzel dieses Pilzes, die Kolonien der Bakterien durchwuchernd, dieselben allmählich entfärbt, indem es ihnen ihr rotes Pigment entzieht. Dabei treten in dem Teile des Myzelfadens, welcher durch die Kolonie wächst, anfangs kleine, späterhin auch größere Pigmentkörner zum Vorschein. Stellenweise konfluieren diese Körner in große rote Tropfen, wobei dieses Pigment sich allmählich über den ganzen Faden und über dessen Verzweigungen ausbreitet. Besonders groß ist die Menge des Pigments in den sporentragenden Organen,



so z. B. erscheinen die Sporangien des Mucorpilzes in hellroter Farbe gleichmäßig gefärbt. Bei großer Pigmentanhäufung in den Myzelfäden treten dieselben auf dem Grundton dank ihrer dunkelroten, beinahe schwarzen Verfärbung schroff hervor. Je größer die Menge des Pigments in den Fäden ist, desto stärker sind die Kolonien entfärbt. Dieses rote, den Bakterien (Taf. III, Fig. 4) durch die Schimmelpilze entzogene Pigment wird von den letzten für längere Zeit fixiert. Dasselbe beobachtet man auch in bezug auf andere Pigmente; z. B. dem violetten (B. violaceus) oder goldfarbenem (Staphylococcus aureus). Der letzte Umstand gab die Möglichkeit zu vermuten, daß die Assimilation der bakteriellen Pigmente durch die Schimmelpilze überhaupt auch auf deren Verfärbung einen Einfluß ausüben muß. Zu diesem Zweck machte ich auf der Oberfläche der schon gewachsenen Kultur des B. prodigiosus eine Aussaat von Sporen des Penicillum album, und in der Tat, nach Verlauf einer Woche, konnte man eine Verfärbung der Kolonien dieses Pilzes in hellroter Farbe beobachten, und zwar nur an den Stellen, wo sie auf der Oberfläche des bakteriellen Rasens gewachsen waren, während die auf der Agaroberfläche gewachsenen Kolonien ihre weiße Farbe beibehielten (Taf. III, Fig. 1). Diese Avidität der Schimmelpilze zur Assimilation verschiedener Pigmente ist höchst interessant. Es muß vorausgesetzt werden, daß letztere für die Pilze entweder als Schutzvorrichtungen gegen diese oder jene Strahlen nötig sind[1], oder aber für die Assimilation irgendwelcher Nährsubstanzen. Das von den Schimmelpilzen aufgenommene Pigment selbst erleidet in denselben ebenfalls einige Veränderungen.

Diese Beobachtungen und die Veränderlichkeit der Färbung der Schimmelpilze in Abhängigkeit vom Nährsubstrat gab uns den Gedanken, Schimmelpilze verschiedener Verfärbungen zu erhalten, und zwar nicht mehr mit Hilfe der Bakterien, sondern einfach mit Lösungen verschiedener Anilinfarben. Unsere Vermutungen wurden in vollem Maße bestätigt: So erhielten wir bei der Aussaat von Schimmelpilzen auf Agar, welcher mit Fuchsin, Methylenblau oder Genzianaviolett angefärbt war, rote, blaue und violette Schimmelpilze (Taf. III, Figg. 2 u. 3). Anfangs wuchs ein Schimmelpilz, welcher eine für die betreffende Art gewöhnliche Farbe aufwies; im Laufe der Zeit aber (nach 5 bis 7 Tagen) konnte eine allmähliche Verfärbung des wachsenden Pilzes beobachtet werden, die immer stärker und intensiver, der Nährboden selbst aber entfärbt wurde. Unter dem Mikroskop erschienen die Myzelfäden in der einen oder

[1] Bei der Züchtung von Pigmentbakterien in Reagensgläsern, die ebenso angefärbt waren wie das betreffende Pigment (z. B. Bac. prodigiosus in roten Reagensgläsern), büßen diese Mikroorganismen ihre Fähigkeit, Pigment zu produzieren, nicht ein.



anderen Farbe gleichmäßig gefärbt; Pigmentkörner konnten hier, wie auch im ersten Fall, nicht mehr konstatiert werden. Die sporentragenden Organe nehmen hierbei dieselbe Farbe an, jedoch in bedeutend schwächerem Grade. Die Schimmelpilze, die die neuen Farben angenommen haben, kehren bei Überimpfungen auf neue Nährsubstrate zu ihrem früheren Typus zurück.

Somit sehen wir an diesen Beispielen, daß die Schimmelpilze den Pigmentbakterien den Farbstoff entziehen und verschiedene Farben aus dem Nährboden in sich aufsaugen. Damit kann die Mutation ihrer Verfärbung erklärt werden, die in der Natur so häufig beobachtet wird. Diejenigen Bakterien, die kein Pigment besitzen, werden augenscheinlich weniger resistent, wachsen langsamer und gewinnen bei den nächstliegenden Überimpfungen ihre verlorenen Eigenschaften nicht sofort wieder.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. III.)

Fig. 1. Penicillum album auf der Oberfläche des bakteriellen Belages (Bac. prodigiosus). Man sieht die rosafarbenen Kolonien.

Fig. 2. Aspergillus flavescens auf Agar mit Zusatz von Methylenblau gezüchtet. Die Kultur von bläulicher Farbe; der sie umgebende Nährboden entfärbt.

Fig. 3. Aspergillus flavescens. Auf Agar mit Fuchsin.

Fig. 4. Kolonien des B. prodigiosus und des Mucor corymbifer. Vergrößerung ungefähr 300 mal.



[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch" zu Berlin.]
(Direktor: Geh. Obermed.-Rat Prof. Dr. Gaffky.)
(Abteilungsvorsteher: Prof. Dr. Neufeld.)

Beiträge zur Chemo- und Serotherapie der Pneumokokkeninfektionen.

Von

Th. Engwer,
Medizinalpraktikant am Institut.

Nachdem Morgenroth und Halberstädter planmäßige Untersuchungen über die therapeutische Wirkung des Chinins und seiner Derivate auf Trypanosomenerkrankungen berichtet hatten, widmete sich Morgenroth im Verein mit Levy und Kaufmann, von gewissen theoretischen Überlegungen geleitet, der Untersuchung der Wirksamkeit der erwähnten Substanzen auf Pneumokokkeninfektion.

Während nun das Chinin und das Hydrochinin nur eine minimale Wirkung zeigten, beeinflußte das nächst höhere Homologon des Hydrochinins, das Äthylhydrocuprein, die Pneumokokkeninfektion der Maus auf das deutlichste: Durch mehrfache Injektion der wässerigen Lösung eines Äthylhydrocupreinsalzes in größerer Dosis konnten bei prophylaktischer Anwendung etwa 25 Prozent, bei Heilversuchen sogar 50 Prozent der infizierten Mäuse gerettet werden.

Diese Versuche sind insofern von besonderer Bedeutung, als es dabei zum ersten Male gelang, eine fortschreitende, sonst mit Sicherheit akut tödliche bakterielle Infektion chemotherapeutisch zu beeinflussen.

Die Experimente Morgenroths und seiner Mitarbeiter erstreckten sich auf die Pneumokokkensepsis der weißen Mäuse und gestalteten sich nach mannigfachen Veränderungen der Versuchsbedingungen endlich am günstigsten bei Verwendung der Lösung der Äthylhydrocupreinbase in Olivenöl.

Nachdem Morgenroth bei prophylaktischer Anwendung hiermit 90 bis 100 Prozent Erfolge bei Mäuseseptikämie erzielt hatte, mußte es von großem Interesse sein, die Wirksamkeit des Präparats auf künstlich erzeugte Pneumonien festzustellen.

Für solche Experimente ist das Meerschweinchen das geeignetste Versuchstier; Neufeld und Ungermann, welche über experimentell erzeugte Pneumonien und ihre Beeinflussung durch Antipneumokokkenserum berichtet haben, konnten hier durch direkte pulmonale Injektion von Pneumokokken schwere Pleuropneumonien eines oder mehrerer Lappen mit meist sehr großem serös-eitrigen Exsudat erzeugen.

Es handelt sich hier, wie die Autoren hervorheben, um lobuläre, katarrhalische Pneumonien. Ziemlich charakteristisch ist die Art des Exsudats: Es ist spärlich und arm an Kokken bei leichtester, chronisch verlaufender Erkrankung; reichlich, klar, sehr reich an Pneumokokken bei mittelschwerer Infektion; und massenhaft, oft hämorrhagisch bei der schwersten Form die auch durch dicke, graugelbe, pelzige Beläge von Pleura und Perikard charakterisiert ist und oft, aber nicht konstant, eigentümlich gequollene Pneumokokkenformen im Exsudat aufweist.

Die Infektion in gewünschter Weise zu gestalten, ist nicht ganz leicht. Als Infektionsmaterial diente das stark pneumokokkenhaltige Pleuraexsudat, dessen Meerschweinchenvirulenz sich mit längeren Passagen durch Meerschweinchen (der Pneumokokkenstamm war sonst stets durch Mäuse geschickt worden) zwar steigert, das aber doch Virulenzschwankungen erkennen läßt, deren Bedingungen nicht klar sind. So überlebten bei mir die Kontrolltiere eines Experiments, wo ich mit einem Exsudat der 13. Tierpassage infiziert hatte, nachdem die gleiche Menge Exsudats in 10. Passage sicher getötet hatte.

Zu schwere Infektionen sind, wie Neufeld und Ungermann erfuhren, für unsere Zwecke unbrauchbar, da man dann negative therapeutische Resultate erhält.

Ich habe im folgenden, außer einigen orientierenden Vorversuchen und der erwähnten Versuchsreihe, die wegen zu schwacher Infektion gänzlich resultatlos verlief, alle meine Experimente aufgeführt, gerade weil daraus hervorgeht, wie die Erfolge der Therapie je nach der Schwere der Infektion schwanken.

Die Behandlung der infizierten Tiere geschah, wie schon erwähnt, mit einer Lösung des Äthylhydrocupreins in Olivenöl, und zwar der von Morgenroth und Kaufmann angegebenen 2 prozentigen Lösung, die unter vorsichtigem Erwärmen hergestellt wird. Das Öl wurde subkutan (unter die Bauchhaut) verabfolgt. Wenn Morgenroth auf einige plötzliche Vergiftungsfälle durch „gelegentliche partielle intramuskuläre Injektion" der öligen Lösung aufmerksam macht, so kann ich das bestätigen.



Nach einer Reihe von Vorversuchen wählte ich 3·0 ccm der 2 prozent. Lösung pro 200 grm Meerschweinchen als erste Injektionsdosis. Diese wurde stets etwa gleichzeitig mit der Infektion gegeben. Nach dem Vorgang von Morgenroth habe ich dann die Tiere noch ein paar Tage mit fallenden Dosen behandelt. Ich habe da nach dem Zustande des Tieres öfter individualisiert, bin meist aber täglich um 0·25 zurückgegangen.

Tabelle I.

Infektion: 0·25 Exsudat zweiter Meerschweinchenpassage intrapulmonal.

	Nr.	Gew.	Tag: 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Chemotherapie	1	163	2·5	2·0	2·0	1·75										0
	2	178	2·6	2·35	××											
	3	203	3·0	2·5	2·3	2·05			××							
	4	163	2·5	2·25	2·0	1·75										0
	5	203	3·0	××												
Kontrollen	6	—			■											
	7	—								■						
	8	—												■		

×× = Tod an Vergiftung. ■ = Tod an Pneumonie. 0 = überlebt dauernd.

Die Infektion ist schwach. Die Kontrollen sterben unregelmäßig, die erste mit viel Exsudat, die beiden anderen mit sehr geringer Pleuraflüssigkeit und wenig Pneumokokken im Ausstrichpräparat. Von 5 behandelten Tieren überleben 2 dauernd. Die 3 toten Tiere haben keine Pneumonie, kein Exsudat, Kokken sind im Ausstrich nicht zu finden.

Tabelle II.

Infektion: 0·1 Exsudat dritter Tierpassage intrapulmonal.

	Nr.	Gew.	Tag: 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Chemotherapie	1	165	2·5	2·25	2·25	2·25										0
	2	176	2·6	2·35	2·35	2·35										0
	3	158	2·4	2·15	2·15	2·15				××						
	4	175	2·6	2·35	2·35	2·5			××							
	5	177	2·6	2·35	2·35	2·35		××								
	6	165	2·5	2·25	2·25	2·25	××									
Kontrollen	7	—				■										
	8	—			■											
	9	—			■											

Die Infektion ist **mittelschwer**; die Kontrollen sterben am 3. bzw. 4. Tage; von den behandelten gehen 4 ein. Der Sektionsbefund im Thorax ist absolut negativ. 2 Tiere überleben dauernd.

Tabelle III.

Infektion: 0·05 Exsudat 6. Passage intrapulmonal.

	Nr.	Gew.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Chemotherapie	1	175	2·6	2·35	2·1	1·85	■									
	2	217	3·2	2·85	2·6	2·35	2·1				■					
	3	187	2·8	2·55	2·3	■										
	4	195	2·9	2·9	■											
	5	156	2·35	2·1	■											
	6	160	2·4	2·15	1·9	■										
	7	176	2·65	2·4	2·15				××							
	8	175	2·6	2·35	2·1				××							
Kontrollen	9	—		■												
	10	—		■												
	11	—			■											

Tag: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

×× = Tod an Vergiftung.
■ = Tod an Pneumonie.
0 = überlebt dauernd.

Die Infektion ist **schwer**, wie ebenso der negative Erfolg der Heilversuche als das frühe Sterben der Kontrollen beweist. Die behandelten Tiere sterben freilich größtenteils erheblich später als die Kontrollen, und außerdem ist bei zweien der Thoraxbefund wieder negativ: keine Pneumonie, kein Exsudat, keine Pneumokokken im Ausstrich.

Wir finden bei allen bisher dargestellten Versuchen unter den behandelten Tieren viele, die ohne Pneumonie und Exsudat gestorben sind. Todesfälle **vorbehandelter** Tiere an Pneumonie weisen die ersten beiden Tabellen gar nicht auf. Bei der starken Infektion der Tabelle III freilich gehen 6 von 8 Tieren an Pneumokokken zugrunde. Es handelt sich bei den erwähnten Tieren um Vergiftung durch das **Äthylhydrocuprein**. Wohl hat auch hier, wie der Sektionsbefund beweist, das Präparat noch seine Wirksamkeit entfalten können, die therapeutischen Erfolge aber werden wesentlich getrübt.

Tabelle IV.

Infektion: 0·05 Exsudat 8. Passage intrapulmonal.

	Nummer	Gewicht	Medikam.	Serum	Medikam	Serum												
Chemotherapie	1	205	3·1	—	2·85	—	2·6	2·35										0
	2	175	2·6	—	2·35	—	■											
	3	192	2·85	—	1·6	—	2·35	■										
	4	185	2·8	—	2·55	—	2·55	■										
	5	180	2·7	—	2·45	—	2·45	2·2	1·85									0
Serotherapie	6	—	—	0·5	—	0·5	■											
	7	—	—	0·5	—	0·5	■											
	8	—	—	0·5	—	0·5		■										
	9	—	—	0·5	—	0·5		■										
	10	—	—	0·5	—	0·5												0
	11	—	—	0·5	—	0·5		■										
Chemo- + Serotherap.	12	196	1·5	0·5	1·25	0·5		■										
	13	170	1·3	0·5	1·05	0·5	■											
	14	205	1·55	0·5	1·3	0·5	1·05											0
	15	200	1·5	0·5	1·25	0·5	■											
	16	172	1·3	0·5	1·05	0·5	■											
	17	180	1·35	0·5	1·10	0·5		■										
	18	205	1·55	0·5	1·3	0·5		■										
Kontrollen	19	—					■											
	20	—					■											
	21	—					■											
	Tag:		1		2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14

Hier sind zum ersten Male zu der Chemotherapie auch serotherapeutische Versuche hinzugefügt, und gleichzeitig eine Kombination beider ausgeführt worden. Das Pneumokokkenserum (aus den Sächsischen Serumwerken, Dresden) wurde in einer Menge von je 0·5 am 1. und 2. Tage intraperitoneal verabfolgt. Das Medikament wurde dort, wo es mit Serum kombiniert wurde, in halber Dosis (1·5 pro 200 grm Meerschweinchen) subkutan gegeben. Von den 5 nur mit Medikament behandelten Tieren überleben 2. Von 6 der Serotherapie und 7 der kombinierten Behandlung unterworfenen Tieren überlebt je 1. Die Tabelle gibt keinen Anhaltspunkt für eine bessere Wirkung der kombinierten Therapie (bei halben Dosen des Medikaments!).

Tabelle V.

Infektion: 0·01 bzw. 0·005 Exsudat 10. Passage.

	Nummer	Gewicht	Infektion	Medikam.	Serum	Medikam.	Serum												
Chemotherapie	1	210	0·01	3·15	—	2·9	—	2·65	2·4										0
	2	202	0·01	3·0	—	2·75	—	2·5	2·25										0
	3	180	0·01	2·7	—	2·45	—	2·2	1·95										0
	4	168	0·005	2·55	—	2·3	—	2·05	1·8	■									
	5	175	0·005	2·65	—	2·4	—	2·15	1·9		■								
	6	228	0·005	3·4	—	3·15	—	2·09	2·65										0
Serotherapie	7	—	0·01	—	0·5	—	0·5			■									
	8	—	0·01	—	0·5	—	0·5				■								
	9	—	0·01	—	0·5	—	0·5												0
	10	—	0·005	—	0·5	—	0·5												0
	11	—	0·005	—	0·5	—	0·5												0
	12	—	0·005	—	0·5	—	0·5												0
Chemo- + Serotherapie	13	208	0·01	1·6	0·5	1·45	0·5	1·2	0·9										0
	14	210	0·01	1·6	0·5	1·45	0·5	1·2	0·9										0
	15	195	0·01	1·45	0·5	1·2	0·5	0·95	0·7										0
	16	170	0·005	1·3	0·5	1·05	0·5	0·8	0·55										0
	17	170	0·005	1·3	0·5	1·05	0·5	0·8	0·55										0
	18	175	0·005	1·3	0·5	1·05	0·5	0·8	0·55										0
Kontrollen	19	—	0·01					■											
	20	—	0·01					■											
	21	—	0·005					■											
	22	—	0·005					■											
	Tag:		1			2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14

Die Infektion geschieht mit geringeren Dosen als im vorigen Versuche, und zwar mit zwei verschiedenen Mengen Exsudats 10. Passage: 0·01 und 0·005. Das Resultat ist: Chemotherapie rettet 4 von 6, Serotherapie 4 von 6, die Kombination beider alle Tiere.

Es scheint aber auch hier noch verfrüht, bezüglich des Erfolges der kombinierten Therapie Schlüsse zu ziehen.

Tabelle VI.

Infektion: 0·01 Exsudat 12. Passage.

	Nr.	Gew.	Tag 1		Tag 2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Chemo- + Serotherapie	1	180	1·4	0·5	1·15	0·5	0·9	0·65										0
	2	160	1·2	0·5	0·95	0·5	0·7	0·45	■									
	3	200	1·5	0·5	1·25	0·5	1·0	0·75										0
	4	210	1·6	0·5	1·35	0·5	1·1	0·85		■								
	5	178	1·4	0·5	1·15	0·5	0·9	0·65										0
Serotherapie	6	—	—	0·5	—	0·5		■										
	7	—	—	0·5	—	0·5												0
	8	—	—	0·5	—	0·5												0
	9	—	—	0·5	—	0·5												0
	10	—	—	0·5	—	0·5				■								
Kontrollen	11	—					■											
	12	—					■											

Der Vergleich mit einfacher Chemotherapie fehlt hier. Serotherapie und Kombination von Chemo- und Serotherapie wirken in gleicher Weise, retten je 4 von 6 Tieren; auch hier wurden aber, wie in den beiden vorhergehenden Versuchen, halbe Dosen von Äthylhydrocuprein gegeben.

(Tabelle VII siehe nächste Seite.)

Zu diesem letzten Versuche wurde, da die Tierpassagen bei Versuch VI abgebrochen waren, aufs neue ein Pneumococcus an das Meerschweinchen angezüchtet und ein Exsudat der 4. Passage verwandt. Wir nahmen eine Menge von 0·05, obwohl die Pneumokokken sehr virulent erschienen, gerade um eine schwere Infektion zu erzielen. Da die kombinierte Therapie in der bisher angewandten Form sichere Resultate nicht ergeben hatte, so wurden folgende Änderungen der Versuchsbedingungen vorgenommen: Das Präparat wurde in ganzer Dosis (3·0 pro 200) auch da verwandt, wo es mit Serum kombiniert einwirken sollte, das Serum dagegen in geringerer Dosis (0·3) und nur einmal intraperitoneal verabfolgt. Sowohl die Schwere der Infektion als auch die Art ihrer therapeutischen Beeinflussung sind so getroffen, daß der Versuch wohl mit Sicherheit demonstriert, daß die Kombination von Chemo- und Serotherapie unter geeigneten Bedingungen bessere Resultate erzielen kann, als jede dieser Behandlungsmethode für sich allein.

Während Chemo- und Serotherapie allein von je 10 Meerschweinchen nur je eins retten konnten, blieben von den 10 kombiniert behandelten 6 am Leben.



Tabelle VII.

Infektion: 0·05 Exsudat 4. Passage intrapulmonal.

	Nummer	Gewicht	Medikam.	Serum	Medikam.												
Chemotherapie	1	175	2·6	—	2·35	■											
	2	213	3·2	—	2·95	■											
	3	244	3·6	—	3·35	■											
	4	240	3·6	—	3·35	3·1	2·85	■									
	5	227	3·4	–	3·15	2·9	■										
	6	212	3·15	—	2·9	2·65	2·4										0
	7	232	3·45	—	3·2	2·95	2·7				■						
	8	255	3·8	—	2·55	3·3	3·05				■						
	9	244	3·6	-	3·35	3·1	2·83	× ×									
	10	245	3·65	—	3·4	3·15	2·9	■									
Serotherapie	11	—	—	0·3	—	■											
	12	—	—	0·3	—	■											
	13	—	—	0·3	—	■											
	14	—	—	0·3	—	■											
	15	—	—	0·3	—		■										
	16	—	—	0·3	—		■										
	17	—	—	0·3	—		■										
	18	—	—	0·3	—			■									
	19	—	—	0·3	—			■									
	20	—	—	0·3	—												0
Chemo- + Serotherapie	21	245	3·6	0·3	3·35	3·1	■										
	22	255	3·8	0·3	3·55	3·3	3·05		■								
	23	250	3·75	0·3	3·5	3·25	3·0										0
	24	195	2·9	0·3	2·65	2·4	2·15										0
	25	262	3·9	0·3	3·65	■											
	26	260	3·9	0·3	3·65	3·4	3·15										0
	27	211	3·15	0·3	2·9	2·65	2·4										0
	28	215	3·2	0·3	2·95	2·7	2·45										0
	29	225	3·4	0·3	3·15	2·9	2·65										0
	30	219	3·3	0·3	3·05	■											
Kontrollen	31	—				■											
	32	—				■											
	33	—				■											
	Tag:		1		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14

Während ich bei den mitgeteilten Versuchen an Meerschweinchen zu positiven Resultaten gelangte, konnte ich die therapeutischen Erfolge Morgenroths und seiner Mitarbeiter an weißen Mäusen insofern nicht bestätigen, als alle Tiere (etwa 50) schon am gleichen oder folgenden Tage an Vergiftung starben. Ich habe diese Versuche aufgegeben, weil ich unterdessen im Meerschweinchen ein für meine Zwecke besonders geeignetes Versuchstier fand.

Hr. Prof. Morgenroth hatte die Freundlichkeit, mir mitzuteilen, daß nach seinen Erfahrungen die Kälte des diesjährigen Frühsommers (in dem ich meine Mäuseversuche und die in den ersten drei Tabellen mitgeteilten Meerschweinchenversuche anstellte) die Resistenz der Tiere gegenüber dem Präparat ganz erheblich vermindert haben dürfte; derartige Einflüsse der Temperatur seien schon Ried Hunt bei Chinin- und Hydrochinin-Versuchen an Mäusen aufgefallen.

Bei meinen eigenen Experimenten ist die große Zahl der Vergiftungen bei den ersten drei während einer kalten Zeit angestellten Versuchen charakteristisch. Diese Vergiftungsfälle werden gänzlich vermißt in den Tabellen IV und V, wo ich bei einer hohen Außentemperatur mit denselben Dosen arbeitete. Bei dem letzten Experiment der Tabelle VII endlich, das in die kühle Zeit des August fällt, wird zum ersten Male wieder ein Tier gefunden, das ohne Zeichen der Pneumonie einer Vergiftung erliegt.

Die Tatsache, daß unter geeigneten Versuchsbedingungen die Wirkungen des Äthylhydrocupreins und des spezifischen Serums sich gegenseitig unterstützen, konnte nicht etwa von vornherein als selbstverständlich angenommen werden (vgl. auch die neuen Erfahrungen über die Wirkung der Kombination von verschiedenen Arzneimitteln); das Resultat war um so weniger vorauszusehen, als wir zwar ziemlich genau darüber unterrichtet sind, in welcher Weise das Serum, aber nicht darüber, wie das Äthylhydrocuprein wirkt.

Um nun über die Wirkung des Äthylhydrocupreins etwas zu erfahren, wurden Versuche in der Bauchhöhle von Meerschweinchen angestellt. Jeder Versuch bestand aus vier Tieren, die folgendermaßen behandelt wurden:

1. 1 Tier erhält spezifisches Serum intraperitoneal.
2. 1 Tier erhält Serum intraperitoneal, das Präparat in Öl (3·0 pro 200 ^{grm} Tiergewicht) subkutan.
3. 1 Tier erhält nur das Präparat subkutan.
4. 1 Tier erhält normales Pferdeserum intraperitoneal (Kontrolle).

Alle Tiere werden vorbehandelt, indem sie 24 Stunden vor dem Versuch 3 ^{ccm} Bouillon intraperitoneal empfingen; und alle erhalten intraperitoneal



eine größere Menge Pneumokokken in Bouillonkultur ($1^1/_2$ ccm). Die günstigste Anordnung zeigt nach meiner Erfahrung dabei folgender Versuch:

Tier	1. Tag	2. Tag etwa 2^h mittags	3. Tag etwa 10^h morgens
1	Bouillon intraperitoneal	Spezifisches Serum, Kultur	Töten, Ausstriche
2	Bouillon, Präparat	Spezifisches Serum, Präparat — Kultur	
3	Bouillon, Präparat	Präparat, Kultur	
4	Bouillon	Kultur	

Mit Methylenblau gefärbte Präparate aus Exsudat und Netzabstrichen zeigten bei dem Tier, das spezifisches Serum erhalten hatte (wie schon bekannt), und auch dort, wo außerdem das Präparat gegeben wurde (Tier 1 und 2), lebhafte Phagozytose. Die Kontrolle (4) wies gar keine Phagozytose auf; in der Flüssigkeit zwischen den Zellen finden sich zahllose, meist wohlerhaltene Kokken. Präparate aus der Bauchhöhle des nur mit Äthylhydrocuprein behandelten Tieres (3) zeigten im Vergleich mit dem Kontrolltier nur sehr wenig Pneumokokken, aber keine Phagozytose. Dagegen ist unter den wenigen freiliegenden Bakterien eine auffallend große Zahl scheinbar degenerierter, teils gequollener, teils nur noch schattenhaft färbbarer Formen; bisweilen erscheint auch von einem Doppelcoccus nur der eine stark gequollen, der andere normal, oder einer schlecht, der andere gut tingiert. Besonders häufig sind runde, einzeln liegende, stark gefärbte, oft mit Kapseln versehene Gebilde zu finden. Wenn man auch bei den Kontrolltieren nicht selten ebenfalls eine Anzahl von Degenerationsformen sieht, so haben wir sie doch bei mehrfacher Wiederholung des Versuches in der Bauchhöhle der mit Äthylhydrocuprein behandelten Tiere weit reichlicher getroffen, so daß wir darin wohl eine Wirkung des Präparats sehen dürfen. Hiernach bewirkt offenbar das Äthylhydrocuprein nicht, wie das spezifische Serum, eine Phagozytose, sondern einen extrazellulären Zerfall der Pneumokokken.

Schlußfolgerungen.

1. Das Äthylhydrocuprein (Morgenroth) zeigt seine chemotherapeutische Wirkung nicht nur bei der Pneumokokkensepsis der Maus, sondern auch bei der experimentellen Pneumonie des Meerschweinchens; je nach der Schwere der Infektion wird, während die Kontrolltiere regelmäßig sterben, ein größerer oder kleinerer Prozentsatz der behandelten Tiere gerettet.

2. Unter geeigneten Bedingungen verstärken sich die Wirkungen des Äthylhydrocupreins und des Pneumokokkenimmunserums gegenseitig.

3. Die Empfindlichkeit der Versuchstiere gegen die Giftwirkung des Äthylhydrocupreins zeigt erhebliche Schwankungen, die mindestens zum Teil von der Außentemperatur abhängig zu sein scheinen.

4. Die Wirkung des Äthylhydrocupreins beruht nicht auf Anregung der Phagozytose, sondern auf extrazellulärer Abtötung der Pneumokokken.

Literatur-Verzeichnis.

Morgenroth u. Halberstädter, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1911. Nr. 34.

Morgenroth u. Levy, *Ebenda.* 1911. Nr. 34 und 44.

Morgenroth, *Ebenda.* 1912. Nr. 14. S. 663.

Morgenroth u. Kaufmann, *Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. LIV. Beilage. S. 69. — (*Mikrobiol. Versammlung.* 1912.)

Neufeld u. Ungermann, *Ebenda.* S. 71.

Ried Hunt, *Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Therapie.* 1904. Bd. XII. S. 497.



Verlauf des Adsorptionsprozesses bei der Einwirkung des Phenols auf Bakterien.

Von

Prof. Dr. **E. Küster** und Dr. med. **Rothaub**
in Freiburg i. Br.

Die Beobachtung, daß alle Bakterien durch chemische und physikalische Mittel geschädigt werden können, hat schon frühzeitig zu einem systematischen Studium dieser Frage geführt. Aus den grundlegenden Untersuchungen, die Robert Koch auf diesem Gebiete angestellt hat, ist das Studium der Desinfektionsverfahren und Desinfektionsmittel hervorgegangen.

Autoren, welche in ihren Studien die Art der Keimabtötung durch Desinfizientien zu erklären und das Wesen der Desinfektion zu ergründen suchten, teilen gewöhnlich die keimtötenden Substanzen in zwei Hauptgruppen ein: die Desinfektionsmittel der anorganischen Reihe und die Desinfektionsmittel der aromatischen Gruppe.

Unter den organischen Desinfektionsmitteln haben Phenol und Kresole große praktische Bedeutung erlangt. Für die Frage der Einwirkung des Desinfiziens auf die Bakterien und das theoretische Studium der hier maßgebenden Verhältnisse hat sich besonders das Phenol wegen seiner leichten quantitativen Bestimmbarkeit außerordentlich geeignet erwiesen.

Die verschiedensten Forscher haben sich lange und ausführlich mit der Art der Einwirkung beschäftigt, und in erster Linie hat die Frage des Lösungsmittels bei den Untersuchungen eine Rolle gespielt.

Schon Robert Koch[1] hat gefunden, daß das Phenol in öligen und alkoholischen Lösungen seine biologische Wirksamkeit fast ganz einbüßt.

---

[1] Robert Koch, Über Desinfektion. *Mitteilungen a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1881. Bd. I. S. 234.



Scheurlen[1] hat Versuche mit wässerigen Lösungsmitteln mit und ohne Zusatz von anorganischen Salzen ($NaCl$, $NaHCO_3$, Na_2SO_4, Na_2HPO_4) ausgeführt und gefunden, daß der Zusatz anorganischer Salze den biologischen Wirkungswert einer wässerigen Phenollösung wesentlich erhöht.

Entgegen seiner ersten Anschauung, daß diese Erscheinung auf die Verminderung der Hydratbildung zurückzuführen sei, kam er in weiteren, mit Spiro zusammen ausgeführten Arbeiten[2] zu dem Schlusse, daß die durch den Zusatz anorganischer Salze erzielte Verringerung des Dissoziationsgrades des Phenols seine biologische Wirkung verstärkt.

Weitere Arbeiten von Spiro und Bruns[3] brachten diese Autoren zu der Erkenntnis, daß der Zusatz von Kochsalz zum wässerigen Lösungsmittel die Aussalzung des Phenols bedingt und dadurch eine leichtere Einwirkung dieses Desinfiziens auf die Bakterien ermöglicht. Und zwar übt nach ihnen der Zusatz von Kochsalz nur beim Phenol diese Wirkung aus. Sie bestreiten also entschieden die Ansicht Römers, daß das zugesetzte Kochsalz eine Quellung und Auflockerung der Bakterienmembran herbeiführe und dadurch eine leichtere Einwirkung des Phenols auf die Bakterienleiber ermögliche. Es gelang ihnen, diese Römersche Hypothese durch Versuche eingehend zu widerlegen. Sie zeigten z. B., daß Kochsalzzusatz zum Sublimat als Desinfektionsmittel die biologische Wirkung desselben sogar herabsetzt, statt sie zu erhöhen, wie im Vergleich mit dem Phenolversuche zu erwarten gewesen wäre, daß ferner eine Vorbehandlung der Bakterien mit Kochsalz die Widerstandsfähigkeit der Bakterien gegen das Phenol nicht herabsetzt (1).

Die Wirkung des Phenols auf den Bakterienleib erscheint Spiro und Bruns wie das „Resultat einer Affinität zwischen diesen beiden Körpern, die zur Aneinanderlagerung und damit Tötung des Bakterienleibes führt, wobei zu berücksichtigen sei, daß infolge der leichten Reversibilität und des Mangels stöchiometrischer Verhältnisse die Menge des wirksamen Phenols scheinbar keine Einbuße erleide." Weiterhin gelangten Spiro und Bruns durch ihre Untersuchungen zu der Ansicht, daß der Dissoziationsgrad der zugesetzten Salze für die Wirksamkeit des Phenols nicht in Betracht komme.

---

[1] Scheurlen, Die Bedeutung des Molekularzustandes der wassergelösten Desinfektionsmittel für ihre Wirkungswerte. *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* 1896.

[2] Scheurlen u. Spiro, Die gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Lösungszustand und Wirkungswert der Desinfektionsmittel. *Münchener med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 44. S. 4.

[3] Spiro u. Bruns, Zur Theorie der Desinfektion. *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* 1898. Bd. XLI. S. 355.



Die ausführlichen und genauen Arbeiten Reichels[1] brachten in der von Spiro und Bruns eingeschlagenen Richtung weitere Aufklärungen. Reichel fand, daß es sich bei dem Zusatz von Kochsalz um Vorgänge im heterogenen Systeme handelt und untersuchte unter diesem Gesichtspunkte die Gleichgewichtsbeziehungen aller hier vorhandenen Stoffe, also Eiweiß, Fett, Phenol, Wasser und NaCl. Zunächst wurde die Phenolverteilung zwischen Öl und Wasser und ihre Beeinflussung durch NaCl, dann das gegenseitige Verhalten von Phenol und Eiweiß mit und ohne NaCl-Zusatz untersucht. Als Eiweißphase nahm er zuerst Serumkoagulascheiben, die er dann durch Bakterienmassenkulturen ersetzte. Er fand, daß in allen Fällen durch die Anwesenheit von Salz der Verteilungsfaktor des Phenols zugunsten der Öl- bzw. der Eiweißphase verschoben wird. Schließlich verglich Reichel die desinfizierende Wirkung des Phenols und ihre Beeinflussung durch NaCl mit den Verteilungsverhältnissen. Er fand, „daß gleiche Wirksamkeit einer salzhaltigen Phase mit gleichem Einflusse auf die Innenphenolkonzentration einer damit im Gleichgewicht befindlichen salzfreien Phase eindeutig verknüpft sei." Daraus schloß er, „daß die Erreichung einer bestimmten Lösungskonzentration an Phenol in der Körpersubstanz der Bakterien eine zureichende Bedingung des Zelltodes vorstellte und daß die Diffusionsgeschwindigkeit des Phenols in den Bakterienleib für die genannten Lösungen durch die erreichbare Innenkonzentration an Phenol wesentlich allein bestimmt wird." Reichels Untersuchungen beziehen sich also hauptsächlich auf die physikalisch-chemischen Faktoren der Einwirkung phenolhaltiger Lösungen.

In drei in der Zeit von 1909 bis 1911 veröffentlichten Artikeln kommen Herzog und Betzel[2] auf Grund eigener Untersuchungen zu denselben, bereits von Reichel gefundenen chemisch-physikalischen Beziehungen. Sie fanden, daß „Silbernitrat von Hefe so aufgenommen wird, wie dies bei einem Adsorptionsprozesse der Fall sein müßte; Chloroform zeigt dasselbe Verhalten, nur fällt der Adsorptionsexponent aus den gewöhnlichen Fragen heraus, was freilich auch sonst schon bei typischen Adsorptionsvorgängen beobachtet wurde; von Formaldehyd wird stets eine konstante Menge gefunden, unabhängig von der Konzentration." Eine Aufnahme des Phenols konnten Herzog und Betzel, entgegen den zuerst erhaltenen Resultaten (II. Artikel), ebenfalls bemerken und fanden, daß

---

[1] Reichel, Zur Theorie der Desinfektion. *Biochem. Zeitschrift.* 1909. Bd. XXII. S. 149.

[2] Herzog u. Betzel, Zur Theorie der Desinfektion. *Chemiker-Zeitung.* 1909. Nr. 78. S. 713. — *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 1910. Bd. LXVII. S. 309, 313 und 1911. Bd. LXXIV. S. 221—242.



auch in diesem Falle bei den Lösungen, die schwächer als 1 prozentig sind, die Adsorptionsformel angewendet werden kann.

Dabei fanden sie auch, daß das zwischen den Desinfizientien und Zellen sich einstellende Gleichgewicht reversibel ist. Die Verfasser dehnten ihre Untersuchungen auch auf vorher mit Acetonäther getötete Hefe aus und sind der Meinung, daß Phenol von den toten wie von den lebenden Zellen völlig analog aufgenommen werde und daß auch hier ein reversibles Gleichgewicht vorliege.

Schließlich wurde von ihnen der Abtötungsgrad, wie er durch die Verschiedenheit der Konzentration bei konstanter Einwirkungsdauer bestimmt ist, quantitativ festgestellt und gefunden, daß die Abtötung fast plötzlich vor sich geht.

Der von den bisher erwähnten Forschern bereits klar erkannten und durch exakte Versuche gut begründeten Erkenntnis gegenüber, daß der Konzentrationsgrad der Desinfektionsmittel von wesentlicher Bedeutung für die biologische Wirksamkeit ist, glaubt Reichenbach[1] auf Grund zweier eigener Versuche lediglich die Widerstandsfähigkeit der Bakterien als ausschlaggebend für die Wirkung der Antiseptika ansehen zu können. Für das Absterben der Bakterien in der Zeiteinheit stellt er ein Exponentialgesetz auf, von der Tatsache ausgehend, daß in dem Maße, in dem die Individuen absterben, sich auch die Zahl der in der Zeiteinheit absterbenden Bakterien verringert.

Die Frage über die Geschwindigkeit, mit der ein Desinfiziens in den Bakterienleib eindringt, wurde unter ganz neuem Gesichtspunkte von Paul, Reuss und Birstein[2] in einer umfassenden Arbeit über die Kinetik der Giftwirkung gelöster Stoffe ausführlich geprüft. Zahlreiche Versuche ermöglichten ihnen die Aufstellung eines interessanten, das Verhältnis zwischen Desinfektionswirkung und Konzentration behandelnden, kinetischen Gesetzes. Nach ihnen ist die Desinfektionsgeschwindigkeitskonstante (K), die den Verlauf der Abtötung der Bakterien durch ein gelöstes Desinfektionsmittel zum Ausdruck bringt, im allgemeinen nicht direkt proportional der Konzentration dieses Stoffes (C), sondern einer konstanten Potenz (C^B) der Konzentration

$$K = A \cdot C^B,$$

wobei A ein Proportionalitätsfaktor ist. Der Exponent B ist für den

[1] Reichenbach, Zur Theorie der Desinfektion. (Tagung der Vereinigung für Mikrobiologie in Berlin, 1910.) *Centralblatt f. Bakteriologie.* Ref. Beiheft **1910.** S. 75.

[2] Paul, Reuss u. Birnstein, Beiträge zur Kinetik der Giftwirkung von gelösten Stoffen. *Biochem. Zeitschr.* 1910. Bd. XXIX. S. 202.



Vorgang charakteristisch, durch den die Zufuhr des Giftes in das Innere der Zelle vermittelt wird (Adsorption, Verteilung).

Alle bisher erwähnten Arbeiten beschäftigten sich nur mit der Frage, welche Rolle die chemisch-physikalischen Faktoren bei der Einwirkung der Antiseptika spielen. Die Forscher nahmen also die Art des Lösungsmittels, den Einfluß des Kochsalzzusatzes, die Konzentration der Desinfektionslösung, die Dauer der Einwirkung und die Art der zum Verbrauch verwendeten Mikroorganismen zum Gegenstand ihrer Untersuchungen; die absolute Menge des Desinfiziens und ebenso die absolute Menge der abzutötenden Bakterien blieb außer acht.

Die im Badischen Großherzogl. Untersuchungsamt für ansteckende Krankheiten zu Freiburg i. Br. ausgeführten Untersuchungen hatten den Zweck, Material für die Frage der quantitativen Beziehungen zwischen Desinfiziens und Bakterien zu liefern.

Die Versuche von E. Meyer[1] ergaben, daß eine bestimmte, zahlenmäßig allerdings noch nicht festlegbare Beziehung zwischen der absoluten Menge des Phenols und der Anzahl der abzutötenden Bakterien bestehe. Ferner gelang es Bojakowski[2], für diese Frage noch folgende Leitsätze aufzustellen: „Werden genügend große Bakterienmengen in wässerige Phenollösung gebracht, so tritt eine nachweisbare Verminderung des Phenolgehaltes der Lösung ein, welche von der Menge der Bakterien, der Zeit der Einwirkung, sowie von der absoluten Menge und der Konzentration des Phenols abhängig ist. Das Phenol wird durch Bakterieneinwirkung nicht zerstört, sondern an das Bakterienprotoplasma labil gebunden (verankert). Die Kurve der Phenolabsorption durch Milzbrandbazillen steigt steil an und gelangt dann in sehr flachem Bogen zu ihrem Höhepunkt. Durch Kochsalzzusatz wird unter sonst gleichen Versuchsbedingungen die Phenolabsorption durch Bakterien beträchtlich verstärkt. Die Absorptionskurve bei Phenol-Kochsalzversuchen sinkt zurück, wenn die Hauptmasse der Bakterien abgetötet ist, und erreicht fast wieder den Nullpunkt.“

Auf die Versuche, welche die Grundlage dieser Leitsätze bilden, werde ich im Gange meiner Arbeit näher eingehen, da ja auch meine Arbeit vor allem eine Bestätigung und nähere Präzisierung dieser Sätze darstellt.

[1] E. Meyer, *Inaugural-Dissertation.* Freiburg 1911.

[2] Bojakowski, Untersuchungen über das quantitative Verhalten des Phenols bei der Einwirkung auf Bakterien. *Inaugural-Dissertation.* 1912.



Ich bediente mich bei meinen Versuchen folgender

Zubereitungs- und Untersuchungsmethode.

Um die Bakterien in genügender Menge zu bekommen, impfte ich mit Agar, Glyzerinagar und Bierwürzeagar, je nach der Art des Versuches, begossene Drigalskiplatten mit Bouillonreinkultur und ließ die Platten 24 Stunden lang im Brutschrank stehen. Nach dieser Zeit schwemmte ich die gewachsenen Bakterien, welche ich mit Hilfe eines Spatels vorsichtig von dem Nährboden ablöste, mit einer entsprechenden Menge Leitungswasser ab. Die so erhaltene Bakterienaufschwemmung goß ich in einen sterilen Mischzylinder, in welchem ich sie, um die Bakterien in der Flüssigkeit gleichmäßig zu verteilen, etwa $^1/_2$ Stunde lang mit Glasperlen schüttelte.

Mit einer sterilen Pipette brachte ich 20 ccm Bakterienaufschwemmung in ein steriles Kölbchen mit 25 ccm wässeriger Phenollösung von bestimmter Konzentration (auch mit einer Pipette abgemessen) zusammen.

Zu der Herstellung einer Phenollösung gleicher Konzentration verdünnte ich 25 ccm von derselben wässerigen Phenollösung mit 20 ccm Leitungswasser anstatt Bakterienaufschwemmung. Diese Lösung diente mir zum Vergleich mit bakterienhaltigen Lösungen gleicher Konzentration, in den Tabellen bezeichne ich sie mit „Anfänglicher Konzentration".

Jedes Kölbchen verkorkte und versiegelte ich mit Stearin sorgfältig und ließ es in einem dunklen Schrank stehen. Um nach einer gewissen Zeit die Bakterien von der wässerigen Phenollösung zu trennen, filtrierte ich die ganze im Kölbchen befindliche Flüssigkeit durch Asbest.

Ich benutzte eine von Bojakowski zum Herstellen eines indifferenten Asbestfilters angegebene Methode, indem ich nach seinen Angaben 5 grm trockene Asbestwolle in eine Porzellannutsche brachte, mit etwa 30 ccm wässeriger Phenollösung bekannter Konzentration übergoß, 5 Minuten stehen ließ, dann die Flüssigkeit mit einer Wasserpumpe absaugte und nun das Filter zweimal mit etwa 30 ccm derselben Phenollösung durchspülte. Das nach der dritten Durchspülung erhaltene Filtrat hat eine Konzentration von Phenol, die fast gleich derjenigen ist, welche die zur Durchspülung gebrauchte Phenollösung hatte. Bojakowski gibt den Unterschied der Konzentration auf etwa 0·001 bis 0·003 an, was ich auf Grund meiner Untersuchungen als zutreffend bestätigen kann.

In meinen Versuchen durchspülte ich das Filter bloß zweimal; dann filtrierte ich den Inhalt des Kölbchens, weil ich zum Durchspülen immer eine Phenollösung derselben Konzentration nahm, welche sich anfänglich im Kölbchen befunden hatte. Das in dem Filtrat befindliche Phenol bestimmte ich nach der Koppeschar'schen Methode. Das Wesentlichste



dieser Methode besteht bekanntlich darin, daß Phenol mit Kaliumbromat ($KBrO_3$) und Kaliumbromid (KBr) bei Anwesenheit von Schwefelsäure in Tribromphenol übergeht und das überschüssige Brom frei wird. Dieses wird mit Jodkali gebunden und mit Natriumthiosulfatlösung titriert.

Um ein Entweichen der Bromdämpfe bei der Zugabe der Jodkalilösung zu verhindern, benützte ich eine von Bojakowski angewandte Flasche mit Seitenröhre und Tubus.

Zu der Titrierung nahm ich von dem Filtrat mit einer Pipette 10 ccm Lösung, verdünnte sie mit Leitungswasser in einem Kolben auf 100 ccm und titrierte von der verdünnten Lösung 10 ccm.

Ich öffnete immer zwei Kölbchen gleichzeitig, um die gefundenen Resultate miteinander vergleichen zu können. Durch sorgfältigste Technik und genaueste Titrierung erreichte ich es, daß die gefundenen Phenolkonzentrationen in beiden Kölbchen von jeder Serie annähernd gleich waren, d. h. die Differenzen betrugen 0·002 bis 0·006, was innerhalb der Fehlergrenze liegt. Deshalb gebe ich in meinen Tabellen für jede Serie nur die aus beiden Kölbchen gefundenen Mittelwerte der Konzentration an. Um die Wirkung vom Phenol auf die Bakterien auf biologischem Wege zu prüfen, benützte ich folgendes Kulturverfahren.

Beim Öffnen der Kölbchen von jeder Serie schüttelte ich sie kräftig, entnahm mit einer sterilen Pipette von jedem Kölbchen 0·1 ccm des Inhalts und impfte damit je 10 ccm steriler alkalischer Bouillon. Ich verflüssigte dann je zwei Reagensgläschen mit sterilem Glyzerinagar, ließ sie etwas abkühlen und goß in ein Reagensglas mit Agar etwa 1 ccm von der geimpften Bouillon und den Agar von dem zweiten Reagensglas. Mit dem ganzen Inhalt goß ich eine sterile Petrischale. Die geimpfte Bouillon und die gegossene Petrischale ließ ich während 24 Stunden in dem Brutschrank. Bei meinen ersten Versuchen studierte ich zunächst die Konzentrationsänderung einer wässerigen Phenollösung bei ihrer Einwirkung auf Bakterien innerhalb bestimmter Zeiträume, um so zu erfahren, wie das Desinfiziens von den Bakterien aufgenommen wird. Ich wählte die Zeiträume bei der Beobachtung des Prozesses derart, daß ich stufenweise das Verhalten des Desinfiziens fast vom Moment des Zusammenbringens ab bis zur erfolgten Abtötung der Bakterien und darüber hinaus zu verfolgen vermochte. Ich glaube, daß die so erhaltenen Kurven ein besonders anschauliches Bild von dem Verlauf des Prozesses und der Konzentrationsschwankungen der wässerigen Phenollösung zu geben imstande sind.

Von den in der Einleitung erwähnten Autoren gelang es Bojakowski[1],

[1] Küster und Bojakowski, *Desinfektion.* 1912. J. V. H. 7.



eine solche Kurve der Phenoladsorption für Milzbrandbazillen bei längerer Versuchsdauer aufzustellen. Er bewies nämlich, daß die Phenoladsorption in den ersten 24 Stunden am größten ist und im Verlauf der nächsten Stunden rasch kleiner wird. Dabei untersuchte er das Verhalten der Phenollösung bei der Einwirkung auf die Milzbrandbazillen so, daß er fast immer erst nach 24 stündiger Einwirkungsdauer mit der Beobachtung begann. Um die ersten Stadien dieses Prozesses zu prüfen und damit den Anfangsteil der Desinfektionskurve in den ersten 24 Stunden genauer festzustellen, führte ich einige Versuche mit Beobachtung kleinerer Zeiträume aus. Wie aus der angegebenen Tabelle I ersichtlich ist, erfolgt die Abnahme der Konzentration sehr rasch, und beträgt schon nach 10 stündiger Einwirkungsdauer 40 mg Phenol. In den nächsten 8 Stunden bleibt die Konzentration konstant und nimmt erst dann in den folgenden 3 Stunden noch um weitere 10 mg ab.

Tabelle I.

15 Platten. 250 ccm Bakterienaufschwemmung (Milzbrand). 12 Kölbchen.

Stunden	10	12	15	18	21	96
Wachstum	+	+	+	+	+	—
NaCl (Prozent)	7 Prozent					
Anfangskonzentr. d. wässer. Phenol.-Bakter.-Suspens.	2·115					
Konzentration des Phenols nach der Einwirkung	2·080	2·075	2·072	2·072	2·070	2·107
Unterschied	0·035	0·040	0·043	0·043	0·045	0·008
Abnahme d. Konzentration	−0·040	−0·040	−0·040	−0·040	−0·050	−0·010
Zunahme d. Konzentration	—	—	—	—	—	+0·040

Allerdings bekam ich in allen anderen von mir angestellten Versuchen mit längerer Beobachtungsdauer eine absolut größere Abnahme der Konzentration, nämlich 60 bis 70 mg Phenol. Aber wenn wir in anderen Versuchen die Zeitdauer der Einwirkung von 48—96 Stunden gegenüber den viel kleineren in diesem Versuche angewandten Zeitintervallen in Betracht ziehen, können wir zu dem Schlusse kommen, daß die größte Aufnahme des Phenols in den ersten Stunden der Einwirkung erfolgt und nun sehr langsam weiter fortschreitet; wie aus obiger Tabelle I ersichtlich, nimmt die wässerige Phenollösung nach 96 stündiger Einwirkungsdauer sogar wieder beträchtlich an Phenolgehalt zu. Dieses Ergebnis meiner Versuche stimmt auch mit demjenigen, welches Bojakowski bei seinen Milzbrandversuchen bekommen hat, überein.



Um zu erfahren, wie Phenol bei weiterer Einwirkung aufgenommen wird und wann die Adsorption aufhört, stellte ich weitere Versuche an. **Bojakowski**, der, wie oben erwähnt, sich auch mit dieser Frage beschäftigte, beschränkte sich in seinen Versuchen lediglich auf Milzbrandbazillen als Kulturmaterial, und setzte, weil er die Milzbrandbazillen wegen ihrer großen Widerstandsfähigkeit nicht zur Abtötung bringen konnte, zur wässerigen Phenolbakteriensuspension 7 Prozent Kochsalz zu, um die Wirkung des Phenols zu verstärken. Ich dehnte meine Versuche auch auf Colibazillen aus, bei denen ich wegen ihrer viel geringeren Widerstandsfähigkeit den Kochsalzzusatz entbehren konnte[1]; ich wiederholte auch den Versuch **Bojakowskis** mit Milzbrandbazillen unter Zusatz von 7 Prozent Kochsalz; schließlich gelang es mir, lediglich mit Phenolwirkung als solcher Milzbrandbazillen abzutöten, was **Bojakowski** bei seinen Versuchen nicht gelungen war, da er die hierzu erforderliche Konzentration wegen der relativ geringen Wasserlöslichkeit des Phenols nicht erreichen konnte. Um nun einerseits eine möglichst hohe Konzentration des Desinfiziens, andererseits eine dichte Bakteriensuspension zu erzielen, benutzte ich folgendes Verfahren.

Ich verwandte höchst konzentrierte, d. h. etwa 6 prozentige wässerige Phenollösung und nahm von ihr 40 ccm; von der sehr dichten Bakterienaufschwemmung (30 Drigalskiplatten mit 300 ccm Wasser abgeschwemmt) nahm ich nur 15 ccm und erreichte so in den Kölbchen eine 3·669 prozentige Phenolkonzentration.

Die folgenden Tabellen II, III, IV und V zeigen die Resultate dieser Versuche.

Tabelle II.

15 Platten. 250 ccm Bakterienaufschwemmung (Milzbrand). 10 Kölbchen.

Stunden	24	48	72	120	
Wachstum	—	—	—	—	+
NaCl (Prozent)	7 Prozent				0 Proz.
Anfangskonzentration der wässer. Phenol-Bakter.-Suspens.	2·104				
Konzentr. d. Phenols nach d. Einwirk.	2·046	2·053	2·076	2·102	2·066
Unterschied	0·058	0·051	0·028	0·002	0·038
Abnahme der Konzentration	−0·060	−0·050	−0·030	−0·00	−0·040
Zunahme der Konzentration	—	+0·010	+0·030	+0·060	—

[1] Ich stellte auch einen Versuch mit Colibazillen unter Zusatz von $1\frac{1}{2}$ Prozent NaCl an, aber dabei mußte ich wegen sehr rasch zu erwartender Abtötung der Colibazillen mit der Beobachtung schon nach 3 Stunden der Einwirkung einsetzen. Das Resultat stimmt auch in diesem Versuche mit dem beim Milzbrandversuche (Tab. I) überein, d. h. auch hier ist die Adsorption des erhaltenen Phenols am größten in den ersten paar Stunden.

Tabelle III.

30 Platten. 300 ccm Bakterienaufschwemmung (Milzbrand). 14 Kölbchen.

Stunden	24	48	72	96[1]	144	168	264
Wachstum	+	+	+	+	—	—	—
Anfangskonzentr. d. wäss. Phenol-Bakter.-Suspens.				3·669			
Konzentration des Phenols nach der Einwirkung	3·616	3·613	3·600	3·600	3·607	3·616	3·658
Unterschied	0·053	0·056	0·069	0·069	0·062	0·053	0·011
Abnahme d. Konzentration	-0·050	—0·060	—0·070	—0·070	—0·060	—0·050	—0·010
Zunahme d. Konzentration	—	—	—	—	+0·010	+0·020	+0·060

[1] Die biologischen Untersuchungen ergaben noch nach 120 stündiger Einwirkung des Phenols ein Wachstum der Bakterien.

Tabelle IV.

20 Platten. 215 ccm Bakterienaufschwemmung (Coli). 10 Kölbchen.

Stunden	6	15	24	48	72
Wachstum	+	+	—	—	—
Anfangskonzentration der wässerigen Phenol-Bakterien-Suspension			1·055		
Konzentr. d. Phenols nach d. Einwirk.	1·023	1·016	1·048	1·053	1·053
Unterschied	0·032	0·039	0·007	0·002	0·002
Abnahme der Konzentration	—0·030	—0·040	—0·010	—0·000	—0·000
Zunahme der Konzentration			+0·030	+0·040	+0·040

Tabelle V.

20 Platten. 220 ccm Bakterienaufschwemmung (Coli). 10 Kölbchen.

Stunden	6	15	24	48	72
Wachstum	+	—	—	—	—
Anfangskonzentration der wässerigen Phenol-Bakterien-Suspension			1·077		
Konzentr. d. Phenols nach d. Einwirk.	1·042	1·033	1·052	1·065	1·072
Unterschied	0·035	0·044	0·025	0·012	0·005
Abnahme der Konzentration	—0·040	—0·040	—0·020	—0·010	—0·000
Zunahme der Konzentration			+0·020	+0·030	+0·040

Die Versuche mit den Milzbrandbazillen (Tabelle II und III) zeigen uns wieder, wie verschieden der Aufnahmeprozeß sich bei Gegenwart oder Abwesenheit von Kochsalz verhält. Während in der Tabelle II die Adsorption ihren Höhepunkt schon in 24 Stunden erreicht hat (60 mg Phenol sind adsorbiert), braucht derselbe Prozeß in dem nächsten Versuche (Tabelle III) 72 Stunden (70 mg sind adsorbiert). Dieser gewaltige Unterschied in der Zeitdauer der Einwirkung bestätigt die auch von anderen Autoren erkannte beschleunigende Wirkung des Kochsalzzusatzes.

Ein derartiger Unterschied war auch bei vergleichenden Versuchen mit verschiedenen Phenolkonzentrationen — ohne Kochsalzzusatz — zu beobachten. In einem Falle (Tabelle III, 3·669 Prozent Phenolkonzentration) hat, wie ich vorher angegeben habe, die Adsorption schon nach 72 Stunden ihren Höhepunkt erreicht, während dies im anderen Falle (Tabelle II, Spalte „120 Std." 2·104 Prozent Phenolkonzentration) nach 120stündiger Einwirkung noch nicht der Fall war. Diese beschleunigte Adsorption des Phenols kann hier wohl lediglich dem Konzentrationsgrade der wässerigen Phenollösung zugeschrieben werden.

Wir sehen weiter, daß, unabhängig von Gegenwart oder Abwesenheit des Kochsalzes, der Aufnahmeprozeß nach bestimmter Zeit seinen Höhepunkt erreicht und dann die Konzentration der Lösung einige Zeit konstant bleibt, bis der Aufnahmeprozeß durch einen anderen abgelöst wird, auf den ich später noch näher eingehen werde. Selbstverständlich muß dabei die absolute Menge des Phenols in der Lösung und die Konzentration derselben groß genug sein, um die Bakterien abzutöten.

Dasselbe sehen wir auch bei den auf den Tabellen IV und V aufgezeichneten Versuchen, in denen die Colibazillen als Kulturmaterial dienten. Auch hier geht der Aufnahmeprozeß fast plötzlich von statten, wobei er in einem Falle (Tabelle IV), in dem die Konzentration der Lösung etwas geringer ist, seinen Höhepunkt in 15 und im anderen (Tabelle V) in 6 Stunden erreicht.

Auch hier, wie bei Milzbrandbazillen, ist eine Beschleunigung der Adsorption durch Anwendung stärkerer Phenollösung zu beobachten.

Untersucht man die Bakterien auf biologischem Wege auf ihre Lebensfähigkeit, so findet man stets, daß gerade zur Zeit der stärksten Aufnahme auch die Bakterien abgetötet sind. Es war aber unmöglich, infolge uns zur Verfügung stehender mangelnder Untersuchungsmethoden, worauf ich noch ausführlicher nachher eingehen werde, eine Übereinstimmung der Zeit der Bakterienabtötung mit derjenigen, in der die Adsorption ihren Höhepunkt erreicht hat, festzustellen. So ist, z. B. auf der Tabelle III, die Adsorption schon sehr groß nach 24 Stunden (50 mg von Phenol sind adsorbiert) und erhöht sich in den nächsten 48 Stunden nur um 20 mg,



um in den folgenden 24 Stunden auf dieser Höhe zu bleiben. Der Abtötungspunkt dagegen ist auf der Tabelle III unter Spalte „144 Std.“ angegeben, also zu einem Zeitpunkt, der bereits eine Erhöhung der Phenolkonzentration um 10^{mg} zeigt. Auf der Tabelle V erreicht die Aufnahme von Phenol sehr rasch ihren Höhepunkt in 6 Stunden (40^{mg} Phenol sind adsorbiert) und bleibt auch auf diesem Punkte in den nächsten 9 Stunden stehen, in denen jedoch nur die Abtötung der Bakterien erfolgt, während die Konzentrationserhöhung erst nach weiteren 9 Stunden zu konstatieren ist (um 20^{mg}).

Diese Abweichungen und der am Höhepunkte der Adsorption fast horizontale Verlauf der Desinfektionskurve ist vermutlich nur durch Unvollkommenheit unserer Untersuchungsmethoden bedingt. Trotzdem ich bei meinen Beobachtungen die Probeentnahmen in möglichst kleinen Zeitintervallen wiederholte, war nicht mit Sicherheit der Moment der erfolgten Abtötung (einigermaßen gleichzeitiges Absterben vorausgesetzt) anzugeben. Die Dauer zwischen den einzelnen Beobachtungen wurde deshalb beliebig gewählt.

Da ferner die Bakterien in den Kölbchen zu Boden sinken, so waren nicht alle Individuen in dauerndem und gleichem Kontakt mit der wässerigen Phenollösung. Aus diesem Grund wohl werden die Individuen in den oberen Schichten der Bakterien früher abgetötet, als in den darunterliegenden. Die abgetöteten Bakterien adsorbieren das Phenol nicht mehr, geben vielmehr, wie wir sehen, das früher adsorbierte wieder ab, während die noch lebenden Bakterien weiter Phenol aufnehmen. Da somit gleichzeitig eine Adsorption und Abgabe von Phenol stattfindet, so zeigt naturgemäß die Desinfektionskurve am Höhepunkt der Adsorption mehr oder weniger einen horizontalen Verlauf. Dabei ist außerdem auf die verschiedene Widerstandsfähigkeit der Individuen Rücksicht zu nehmen.

Aus dem Umstande, daß die Adsorption nach Erreichung des Höhepunktes, welcher der Abtötung der Bakterien entspricht, aufhört, glaube ich schließen zu dürfen, daß eine bestimmte Innenkonzentration von Phenol im Bakterienleibe eine notwendige Voraussetzung des Bakterientodes ist. Der höchste Punkt auf der Kurve gibt also die erforderliche Menge des Phenols an, welche eine bestimmte Bakterienmenge zu töten imstande ist. Wir können annehmen, daß diese Vermutung nach den von Meyer[1] und Bojakowski[2] ausgeführten Versuchen, welche die Abhängigkeit der Phenoladsorption nicht bloß von dem Konzentrationsgrade der Phenollösung, sondern auch von der absoluten Menge des

[1] E. Meyer, *Inaug.-Diss.* 1911.
[2] Küster und Bojakowski, *Desinfektion.* 1912. J. V. Hft. 7.

Phenols abhängig machen, auf Grund dieser Erwägungen gerechtfertigt ist. Wenn weitere Forschungen auf diesem Gebiete uns erlauben werden, die Bakterienmenge ganz genau zu bestimmen, dann wird sich auch genau bestimmen lassen, wieviel Gramm Phenol zur Abtötung von 1 ^{grm} Bakterien erforderlich sind. Aber schon aus der allgemeinen Fassung des oben erwähnten Gesetzes, daß eine gewisse Menge von Phenol eine bestimmte Menge der Bakterien tötet, schließen wir, daß die Menge des adsorbierten Phenols nicht nur von dem Verteilungsfaktor zwischen wässeriger und eiweißhaltiger Phase, sondern vielmehr noch von der jeweiligen Kapazität der Bakterien abhängig ist. Die Kapazität der verschiedenen Bakterien für Phenol ist hingegen durch die Zahl der zur Abtötung erforderlichen Zeiteinheiten meßbar.

Wir wissen auch, daß der Aufnahmeprozeß von Phenol und der dadurch bedingte Tod der Bakterien auch von einem bestimmten Konzentrationsgrade der wässerigen Phenollösung abhängig ist, d. h. selbst wenn die erforderliche absolute Menge des Phenols zur Abtötung der Bakterien vorhanden wäre, werden doch bei zu geringem Konzentrationsgrade der Lösung die Bakterien nicht abgetötet, weil zu wenig Phenol adsorbiert werden konnte. Es muß deshalb eine niedrigste Konzentration (a) der Lösung geben, welche bei Anwesenheit der erforderlichen absoluten Menge Phenol die Bakterien zu töten imstande ist. Natürlich wird jede weitere erhöhte Konzentration ($a + 1$) denselben Effekt hervorbringen, aber im Vergleich mit der niedrigsten Konzentration, in kürzerer Frist. Die Wirkung der stärker als a genommenen Konzentrationen beruht also lediglich auf der rascheren Adsorption des Phenols, mithin auch auf der beschleunigten Abtötung der Bakterien und beeinflußt demnach die Geschwindigkeit des Prozesses. Daß dieser Schluß gerechtfertigt ist, zeigen uns die bei Anwendung höherer Konzentrationen erzielten Resultate, was ich Seite 215 schon erwähnt habe.

Wenn also der Konzentrationsgrad der Lösung und die absolute Menge des Phenols hinreichend groß sind, dann verläuft der Aufnahmeprozeß derart, daß nach bestimmter Zeit die Innenphenolkonzentration im Bakterienleibe so groß wird, daß der Tod der Bakterien die unausbleibliche Folge ist.

Untersuchen wir nun nach einiger Zeit die Phenolbakteriensuspension auf den Konzentrationsgrad, so sehen wir, daß die Lösung wieder an Phenolgehalt zunimmt. Diese Erfahrung hat auch Bojakowski in seinen zwei Versuchen mit Milzbrand und 7 Prozent Kochsalz gemacht und hat zur Erklärung dieser Tatsache zwei Faktoren herangezogen. Den einen Faktor sieht er darin, daß „durch dauernde Kochsalzeinwirkung



irgend welche Veränderungen in den Bakterien gesetzt werden, durch welche Phenol wieder frei wird"; den anderen findet er „in dem Tode der Bakterienzelle und den damit einhergehenden physikalisch-chemischen Veränderungen des Zelleibes."

Von dem Gedanken ausgehend, daß die Erklärung dieser Tatsache nicht in der Kochsalzeinwirkung zu suchen ist, daß vielmehr das Freiwerden von Phenol lediglich durch den Tod der Bakterien bedingt sei, führte ich eine Reihe von Versuchen aus, die mir die Möglichkeit gaben, ohne Kochsalzzusatz nur durch Phenolwirkung den Tod der Bakterien herbeizuführen (Tabelle III, IV, und V, S. 214). Wir ersehen aus den Tabellen, daß die Konzentration der Lösung so lange abnimmt und dann konstant bleibt, solange die Bakterien am Leben bleiben. Tritt nun der Tod der Bakterien ein, so erhöht sich alsbald wieder die Konzentration und erreicht allmählich ihren anfänglichen Wert. Von 70 ^{mg} durch Milzbrandbazillen adsorbierten Phenol (Tabelle III) sind bereits nach 264 Stunden 60 ^{mg} wieder frei geworden. In einem analogen, unter Kochsalzzusatz mit Milzbrandbazillen ausgeführten Versuche (Tabelle II) ist sämtliches früher adsorbiertes Phenol nach 120 Stunden wieder frei, und die Konzentration der Lösung somit der Anfangskonzentration gleich. Ebenso verhält sich Phenol bei Colibazillen, wo wir in einem Falle (Tabelle IV) nach 48 Stunden und im anderen (Tabelle V) nach 72 Stunden alles Phenol frei in der Lösung finden.

Daß dieses sonderbare Verhalten des Phenols unbedingt mit dem Tode der Bakterien in Zusammenhang zu bringen ist, zeigten mir auch die Versuche, bei denen durch die unzureichende absolute Menge des Phenols in der Lösung und den ungenügenden Konzentrationsgrad der Tod der Bakterien nicht herbeigeführt werden konnte. Ich will hier nur die Resultate eines mit Hefezellen ausgeführten Versuches [1] anführen.

[1] Die Veranlassung zu den mit Hefezellen ausgeführten Versuchen gaben die drei Artikel von Herzog und Betzel (*Zeitschr. für physiolog. Chemie*, 1911, Bd. LXXIV, S. 240). Die Autoren wollen quantitativ die Abhängigkeit des Abtötungsgrades von der Verschiedenheit der Konzentration bei konstanter Einwirkungsdauer bestimmen. Sie fanden, daß nach 5 stündigem Behandeln von 5 ^{grm} Preßhefe mit 0·8 prozentiger Phenolkonzentration und nachfolgender zweckentsprechender Entfernung des Phenols keine Hefekolonien auf Würzegelatineplatten sich bildeten. In meinen zwei Versuchen habe ich nicht mit Preßhefe, sondern mit kulturell gezüchteten Hefezellen gearbeitet. Im ersten Versuche (20 Platten — 250 ^{ccm} Aufschwemmung — 12 Kölbchen) konnte ich trotz Anwendung von 1·218 prozentiger Phenolkonzentration in 120 Stunden, in dem zweiten trotz 1·867 proz. Phenolkonzentration in 288 Stunden keine Abtötung erzielen. Ob hier der Umstand, daß die erwähnten Autoren Preßhefe benutzten, ich dagegen eine dichte Aufschwemmung von gezüchteten Hefenzellen, und daß sie die Preßhefe mit der Phenollösung auch noch auf



Tabelle VI.

30 Platten. 300 ccm Hefezellenaufschwemmung.

Stunden	24	48	72	120	192	288
Wachstum	+	+	+	+	+	+
Anfangskonzentr. d. wäss. Phenol-Bakterien-Suspens	1·867					
Konzentration des Phenols nach der Einwirkung	1·790	1·790	1·793	1·785	1·777	1·777
Unterschied	0·077	0·077	0·074	0·082	0·090	0·090
Abnahme d. Konzentration	—0·080	—0·080	—0·080	—0·080	—0·090	—0·090
Zunahme d. Konzentration	—	—	—	—	—	—

Wie die Tabelle VI zeigt, sind die Hefezellen noch nach 288 Stunden der Einwirkung am Leben geblieben; dementsprechend bekommen wir auch keine Erhöhung der Phenolkonzentration, wohl aber bleibt die Abnahme der Konzentration fast konstant (im ganzen 90 mg).

Um die Erscheinung der Wiederabgabe des Phenols durch die Bakterien auch unter anderen Bedingungen zu studieren, wollte ich vergleichen, wie sich die lebenden, der Wirkung des Phenols ausgesetzten Bakterien im Gegensatz zu früher abgetöteten verhalten. Ich stellte einen Versuch an, bei welchem als Kulturmaterial Colibazillen dienten. Ich erhitzte 200 ccm Bakterienaufschwemmung im Autoklaven bis 2 At., und tötete so die Colibazillen. Dann setzte ich, wie in früheren Versuchen, je 20 ccm Bakterienaufschwemmung in einem Kölbchen der Phenolwirkung aus und bestimmte nach einigen Zeiträumen die Konzentration der Lösung.

Tabelle VII.

30 Platten. 300 ccm Bakterienaufschwemmung (Coli). 14 Kölbchen.

Stunden	6	15		24	48		72
Anfangskonzentr. d. wäss. Phenol-Bakterien-Suspens.	1·064	1·064		1·064	1·064		1·064
	b	*a* [1]	*b* [1]	*b*	*a*	*b*	*b*
Konzentration des Phenols nach der Einwirkung	1·017	1·022	1·015	1·015	1·059	1·017	1·016
Unterschied	0·047	0·042	0·049	0·049	0·005	0·047	0·048
Abnahme d. Konzentration	—0·050	—0·040	—0·050	—0·050	—0·000	—0·050	—0·050
Zunahme d. Konzentration		—		—	+0·040	—	—

[1] Die mit *a* bezeichneten Kölbchen („Kontrollkölbchen") enthielten lebende, der Wirkung des Phenols ausgesetzte Bakterien, die mit *b* früher im Autoklaven abgetötete.

einer Maschine während der Einwirkung schüttelten, eine Rolle spielt, will ich nicht entscheiden, betonen muß ich jedoch, daß ich trotz viel stärkerer Phenolkonzentration und viel größerer Einwirkungsdauer keine Abtötung der Mikroorganismen herbeiführen konnte.

Wie aus der Tabelle VII zu ersehen ist, erfolgt bei abgetöteten Bakterien schon nach 6 Stunden eine Abnahme der Phenolkonzentration um 50 mg; die Konzentration bleibt 72 Stunden konstant und erhöht sich nicht mehr. Die Kontrollkölbchen dagegen zeigen nach 15 Stunden eine Abnahme von 40 mg (die Bakterien sind noch am Leben!), aber nach 48 Stunden, wenn die biologischen Untersuchungen ihren Tod zeigen, ist die Phenolkonzentration gleich der Anfangskonzentration und das früher adsorbierte Phenol wird wieder frei. Da in diesem Versuche bei der Erhitzung Eiweiß koaguliert wurde und demgemäß zu befürchten war, daß der morphologische Aufbau der Bakterien gestört wurde, führte ich einen anderen Versuch aus, indem ich 200 ccm Coliaufschwemmnng mit 6 ccm Chloroform versetzte und damit die Bakterien, wie die kulturelle Prüfung ergab, abtötete. Dabei wurde das Eiweiß nicht koaguliert und ich konnte deshalb annehmen, daß der morphologische Aufbau erhalten geblieben war. Gewisse Schwierigkeiten ergaben sich bei diesem Versuche dadurch, daß es auch durch längeres Stehenlassen der abgetöteten Bakterien an der Luft und durch gelindes Erwärmen bis 30 bis 40° — auch im Vakuum — nicht gelingen wollte, die letzten Spuren des Chloroforms zu entfernen.

Tabelle VIII.

30 Platten. 350 ccm Bakterienaufschwemmung (Coli). 17 Kölbchen.

Stunden	6		15		24		48		72	
Anfangskonz. der wässer. Phenol-Bakt.-Suspension	1·069		1·069		1·069		1·069		1·069	
	a	*b*	*a*	*b*	*a*	*b*	*a*	*b*	*a*	*b*
Konzentration des Phenols nach d. Einw.	1·031	1·028	1·027	1·025	1·054	1·026	1·065	1·026		1·025
Unterschied	0·038	0·041	0·042	0·044	0·015	0·043	0·004	0·043		0·044
Abnahme der Konzentration	-0·040	-0·040	-0·040	-0·040	-0·010	-0·040	-0·00	-0·040		-0·040
Zunahme der Konzentration			—	—	+0·030	—	+0·040	—		—

a (Kölbchen) enthielten lebende, der Wirkung des Phenols ausgesetzte Bakterien, *b* früher mit Chloroform abgetötete.

Wie die Tabelle VIII zeigt, hat auch in diesem Falle die Abnahme der Phenolkonzentration durch die mit Chloroform abgetöteten Bakterien nach 6 stündiger Phenoleinwirkung 40 mg erreicht und bleibt die nächsten 72 Stunden über konstant. Die zur Kontrolle lebend der Wirkung des Phenols ausgesetzten Colibazillen adsorbieren zunächst das Phenol; hat

aber die Adsorption nach 15 Stunden ihren Höhepunkt erreicht (40 ^{mg} sind adsorbiert) und zeigt die biologische Untersuchung dementsprechend den Tod der Bazillen, so beginnen die durch die Phenolwirkung abgetöteten Colibazillen das früher adsorbierte Phenol wieder abzugeben, und nach 48 Stunden können wir eine Zunahme der Konzentration um 40 ^{mg} konstatieren.

Ich gab mir Mühe, diese sonderbare Erscheinung zu erklären und glaubte zuerst, daß die konzentrierten Phenollösungen so weitgehende Veränderungen im Bakterienleibe hervorrufen, daß die Bakterienmembran zerstört wird und Teile des Zellinhaltes in die Lösung austreten. Um die Richtigkeit dieser Vermutung nachzuprüfen, fertigte ich bei weiteren Versuchen bei Öffnung jedes Kölbchens mehrere Präparate an, welche ich mikroskopisch untersuchte. Da aber die Bazillen (besonders Milzbrandbazillen) bei mikroskopischer Betrachtung ganz unverändert erscheinen, auch dann, wenn kulturelle Prüfung den Tod der Bakterien ergibt, kam ich zur Überzeugung, daß die Struktur der Bakterien durch Phenolwirkung, soweit sie bei der Färbung hervortritt, nicht beschädigt wird. Es handelt sich hier meines Erachtens vielmehr um einen chemisch-physikalischen Vorgang, dessen Wirkung durch die Kapazität der Bakterien ergänzt wird. Wir haben oben gesehen, daß beim Eindringen des Phenols in den Bakterienleib die chemisch-physikalischen Verteilungsfaktoren und die Kapazität der Bakterien eine Rolle spielen, bis die Innenphenolkonzentration groß genug wird, um den Tod hervorzubringen. In dem Momente, in dem der Tod eintritt, ist die Kapazität der Bakterien erschöpft. Wie wir aus den von Bojakowski ausgeführten Versuchen wissen, tritt das Phenol in keine feste Verbindung mit dem Bakterienprotoplasma, sondern ist nur labil an dasselbe gebunden (verankert). Ich glaube also annehmen zu dürfen, daß infolge Erschöpfung der Kapazität der Bakterien die chemisch-physikalischen Verteilungsfaktoren durch biologische Momente, die ihrem Wesen nach noch nicht bekannt sind, ihre ausschlaggebende Wirkung einbüßen, und so das Herausdringen des Phenols aus dem Bakterienleibe veranlaßt wird. Daß dies der Fall ist, bestätigen besonders die mit den abgetöteten Bakterien angestellten Versuche. Da die Abtötung dieser Bakterien vor ihrer Behandlung mit Phenol erfolgte, regelt sich hier die Verteilung des Phenols nur nach chemisch-physikalischen Gesetzen, ohne daß biologische Faktoren hineinspielen; eine Kapazität der Bakterien, die erst erschöpft werden muß, kommt hier nicht in Betracht; demnach verbleibt die nach chemisch-physikalischen Gesetzen einmal aufgenommene Phenolmenge im Bakterienleibe und wird bei Beibehaltung der Versuchsbedingungen nicht wieder abgegeben.

Das wesentliche Ergebnis der vorstehend dargelegten Untersuchungen können wir in folgenden Schlußsätzen zusammenfassen:

Der Aufnahmeprozeß des Phenols durch Bakterien erfolgt rasch in den ersten Stunden der Einwirkung (steiler Abfall der Kurve), sehr langsam in den folgenden Stunden.

Die Adsorption erreicht ihren Höhepunkt in dem Augenblick, in dem die Kapazität der Bakterien erschöpft ist.

Eine bestimmte absolute Menge Phenol, sowie ein Minimum des Konzentrationsgrades ist unbedingt erforderlich, um den Tod der Bakterien herbeizuführen.

Eine stärkere Konzentration bei derselben absoluten Menge des Phenols beeinflußt lediglich die Geschwindigkeit des Prozesses.

Der Beginn der Wiedererhöhung der Phenolkonzentration kündigt den Tod der Bakterien an.

Die Wiederabgabe des früher von den Bakterien adsorbierten Phenols erfolgt in dem Maße, daß der ursprüngliche Konzentrationsgrad der Lösung wieder erreicht wird.

Bei Behandlung vorher abgetöteter Bakterien mit Phenollösung wird eine bestimmte Menge des Phenols von den toten Bakterien adsorbiert und nicht wieder abgegeben.



Literatur-Verzeichnis.

1. Robert Koch, Über Desinfektion. *Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* 1881. Bd. I. S. 234.

2. Scheurlen, Die Bedeutung des Molekularzustandes der wassergelösten Desinfektionsmittel für ihre Wirkungswerte. *Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 1896. Bd. XXXVII. S. 74.

3. Scheurlen u. Spiro, Die gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Lösungszustand und Wirkungswert der Desinfektionsmittel. *Münchener med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 44. S. 4.

4. Spiro u. Bruns, Zur Theorie der Desinfektion. *Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 1898. Bd. XLI. S. 355.

5. Reichel, Zur Theorie der Desinfektion. *Biochem. Zeitschr.* 1909. Bd. XXII. S. 149.

6. Herzog u. Betzel, Zur Theorie der Desinfektion. *Chemikerzeitung.* 1909. Nr. 78. S. 713. — Hoppe-Seylers *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 1910. Bd. LXVII. S. 309—313. — *Ebenda.* 1911. Bd. LXXIV. S. 221—242.

7. Reichenbach, Zur Theorie der Desinfektion. *Centralbl. f. Bakteriologie.* Ref. Beiheft. 1910. S. 75.

8. Paul, Birnstein u. Reuss, Beiträge zur Kinetik der Giftwirkung von gelösten Stoffen. *Biochem. Zeitschr.* 1910. Bd. XXIX. S. 202.

9. E. Meyer, *Inaug.-Diss.* Freiburg i/Br. 1911.

10. Küster und Bojakowski, *Desinfektion.* 1912. J. V. H. 7.



[Aus dem hygienischen Institut der Deutschen Universität in Prag.]
(Vorstand: Prof. Dr. O. Bail.)

Untersuchungen über die Wirkungsweise des Schweinerotlauf-Immunserums.[1]

II. Mitteilung.

Von

Privatdozenten Dr. **Wilhelm Spät**,
k. und k. Regimentsarzt.

Vor ungefähr einem Jahre veröffentlichten wir unsere Untersuchungen über die Wirkungsweise des Schweinerotlaufserums, auf Grund deren wir zu der Anschauung gelangten, daß dieses antiaggressive Eigenschaften besitzt. Diese Anschauung wurde von Neufeld[2] in einer Sitzung der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft bekämpft, indem dieser Autor auf Grund von Versuchen von Kandiba und Ungermann die Bakteriotropine für die Wirksamkeit des in Rede stehenden Serums verantwortlich machen zu können glaubte. Trotzdem wir unsere Untersuchungen, da sich deren Resultate zu den allgemein anerkannten Ansichten in einen scharfen Gegensatz stellen, in eingehendster und genauester Weise durchgeführt hatten, fühlten wir uns verpflichtet, auf die Angaben Neufelds hin, dieselben wieder aufzunehmen und nachzuprüfen.

Wir hielten es immerhin für möglich, daß die spezifischen Erschöpfungsversuche, in denen wir ein bedeutendes Beweismoment gegen die bestehenden Anschauungen erblickten, bei Verwendung anderer Stämme

---

[1] Ausgeführt mit Unterstützung des k. k. Ackerbauministeriums in Wien.

[2] *Berliner klin. Wochenschrift.* 1912. Nr. 4. Sitzungsbericht der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft vom 21. November 1911.



zu abweichenden Resultaten führen könnten. Aus diesem Grunde wandten wir uns an Hrn. Prof. Neufeld mit der Bitte um Überlassung des zu seinen Versuchen verwendeten Stammes, der uns auch in bereitwilligster Weise übersendet wurde. Zu unserem größten Erstaunen zeigte dieser Stamm eine außerordentlich geringe Virulenz, indem 0·01 ccm einer 24 stündigen Bouillonkultur eine Maus erst in einer Woche tötete. Wir müssen noch ausdrücklich darauf hinweisen, daß diese geringe Virulenz nicht etwa eine momentane war, sondern bereits zur Zeit der von Neufeld und Kandiba vorgenommenen Untersuchungen bestand. Denn in der ausführlichen Mitteilung[1] finden wir, daß die Kontrollmäuse (Tabelle V) bei intraperitonealer Infektion erst nach 4 bis 6 Tagen zugrunde gingen.

Es braucht kaum betont zu werden, daß ein solcher Stamm zur theoretischen Prüfung der Schutzwirkung eines Immunserums vollkommen ungeeignet ist, wir verzichteten daher auf denselben und führten unsere weiteren Untersuchungen mit einem frischen Stamm durch, der von der Serumanstalt Dr. Schreiber in Landsberg stammt, und durch fortgesetzte Tierpassagen die höchstmögliche Virulenz erhalten hatte. Erst nach dem Ergebnis der Virulenzprüfung des Neufeldschen Stammes konnten wir uns die Differenzen zwischen den Angaben Neufelds und den unsrigen erklären, namentlich aber die Angaben, wonach dieser Stamm so leicht der Phagozytose zugänglich wäre, und auf Grund deren Neufeld und Kandiba zu dem Schlusse gelangt waren, daß die Tropine die Träger der Schutzkraft des Rotlaufimmunserums wären. Neufeld und Kandiba konnten daher in ihren Untersuchungen auch bei Kontrolltieren eine starke Phagozytose beobachten, zeigten aber bei der Beurteilung der Befunde eine merkwürdige Inkonsequenz, indem sie die Phagozytose der passiv immunisierten Tiere als eine spezifische Einwirkung des Immunserums betrachteten, diejenige der Kontrolltiere dagegen auf die geringe Virulenz der Schweinerotlaufbazillen zurückführen. Sie sagen wörtlich: „Die Tatsache, daß überhaupt eine lebhafte Phagozytose bei den Kontrolltieren eintritt, ist dagegen wohl nicht überraschend, da unsere Rotlaufstämme für Mäuse auch nicht annähernd die hohe Virulenz besitzen, wie z. B. viele Streptokokken- oder Pneumokokkenkulturen."

Es fragt sich nur, warum Neufeld und Kandiba einen solchen Stamm zur Prüfung der Wirkungsweise und der Schutzkraft des Immunserums verwendet haben, zu denen ja ausschließlich infektiöse Stämme geeignet sind. Schon in diesem Momente müssen wir einen Kardinalfehler erblicken, der die Resultate der genannten Autoren auf falsche

[1] Neufeld und Kandiba, Beitrag zur Kenntnis der „antiaggressiven Sera". *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* 1912. Bd. XL.



Bahnen lenken und ihnen jede Beweiskraft nehmen mußte. Allerdings sind Neufeld und Kandiba der irrigen Ansicht, daß „eine maximale Virulenz, d. h. eine tödliche Wirkung der Kultur in Verdünnungen, die etwa bis zur Grenze des Keimgehaltes gehen, bei Rotlauf wenigstens Mäusen gegenüber wohl nicht bekannt ist.“ Demgegenüber müssen wir hervorheben, daß wir von vornherein auf eine hohe Virulenz der zu verwendenden Kultur das größte Gewicht legten, und durch zahlreiche Tierpassagen tatsächlich erreichen konnten. Dies geht aus nachstehender Virulenzbestimmung unseres Rotlaufstammes hervor.

Virulenzbestimmung des Stammes.

Maus	I	erhält	0·1 ccm	Kultur	intraperitoneal,	stirbt	nach	24	Std.
„	II	„	0·01 ccm	„	„	„	„	30	„
„	III	„	0·001 ccm	„	„	„	„	36	„
„	IV	„	0·0001 ccm	„	„	„	„	weniger als 48	„
„	V	„	0·00001 ccm	„	„	„	„	48	„
„	VI	„	0·000001 ccm	„	„	„	„	48	„

Wie wir sehen, tötet unser Stamm bei intraperitonealer Infektion schon in Mengen von 0·000001 ccm Bouillonkultur eine Maus in 48 Stunden, während der Stamm von Neufeld und Kandiba, wie aus der Tabelle V ihrer Arbeit ersichtlich ist, in der Menge von 0·025 ccm, also in der über 25000 mal größeren Dosis, die Maus bei dem gleichen Applikationsmodus erst in 4 bzw. 6 Tagen töten. Jeder Experimentator, der Millionstel-Verdünnungen angelegt hat, wird — namentlich in Anbetracht des gewiß nicht üppigen Wachstums der Rotlaufbazillen — zugeben müssen, daß wir uns in Wirklichkeit bis zur Grenze des Keimgehalts genährt haben. Diese Tatsache zeigt demnach die Haltlosigkeit der Ansicht von Neufeld und Kandiba.

Wir haben in unserer ersten Mitteilung[1] unter anderem über Absorptionsversuche berichtet, aus denen regelmäßig hervorging, daß das mit großen Bakterienmassen behandelte Schweinerotlaufimmunserum wohl die komplementbindende Fähigkeit einbüßt, hierbei aber die Schutzkraft im ungeschwächten Maße beibehält, daß also nach völliger Absorption des „Immunkörpers“ die Wirksamkeit des Serums intakt bleibt. Wir haben diesen Befunden eine große Bedeutung beimessen müssen, weil sie die Möglichkeit sowohl einer bakteriziden als auch der opsonischen bzw. bakteriotropen Wirkung des Serums ausschließen, da bekanntlich letztere Sera nach Erschöpfung der Immunkörper mit homologen Bakterien auch ihr schützendes Vermögen verlieren. Wir haben aber in unseren Ver-

[1] Über die Wirkungsweise des Schweinerotlaufserums. *Diese Zeitschr.* Bd. LXIX.

suchen eine völlige Absorption im Sinne einer Abnahme der Schutzkraft, wie wir uns dort ausdrückten: „Trotz extremster Versuchsbedingungen“ nicht finden können. Dieser Passus wird von Neufeld und Kandiba angezweifelt; sie meinen: „In einem wichtigen Punkte sind die Versuchsbedingungen anscheinend nicht optimal gewesen; soweit sich ersehen läßt, wurden die Versuche mit konzentriertem Serum ausgeführt, die Absorption erfolgt aber bekanntlich aus verdünnten Sera viel leichter.“

Darauf müssen wir auf unsere Arbeit hinweisen (S. 5 „Erschöpfungsversuche“), aus denen man ersehen kann, daß wir nicht mit konzentriertem Serum gearbeitet haben. Denn es heißt dort wörtlich: „0·25 ccm Immunserum wurden mit dem abgetöteten (1 Stunde bei 60°) Bakteriensatz einer gut gewachsenen Kolleschen Schale versetzt, mehrere Stunden bei 37° gehalten, nach dem Abzentrifugieren abermals mit dem Satz einer zweiten Kolleschen Schale behandelt. Die Bakterienmassen werden durch Zentrifugieren entfernt.“ — Wer jemals solche Versuche gemacht hat, wird wissen, daß man 0·25 ccm im konzentrierten Zustande nicht mit den Bakterienmassen zwei Kolleschen Schalen, und zwar zweimal, behandeln kann, da man selbst nach schärfstem Zentrifugieren nicht so viel Serum abgießen kann, um damit 4 Tiere injizieren zu können. Wir halten es nicht für notwendig, Einzelheiten, die eine technische Notwendigkeit sind und daher stillschweigend als selbstverständlich angesehen werden müssen, besonders hervorzuheben und zu beschreiben, und wir können deshalb nicht begreifen, wie Neufeld und Kandiba nur an die Möglichkeit denken durften, daß solche Versuche mit konzentriertem Serum durchführbar waren.

Soweit bezüglich der Technik. Aber auch in sachlicher Hinsicht lassen Neufeld und Kandiba längst bekannte und allgemein anerkannte Tatsachen außer acht, welche unsere Befunde im richtigen Lichte erscheinen lassen. Denn es muß ja diesen Autoren bekannt sein, daß Sera mit Rezeptorencharakter sich auch in konzentriertem Zustande sehr wohl erschöpfen lassen, und zwar sehr leicht, d. h. schon mit geringen Mengen homologer Bakterien, daß nach einer einmaligen Behandlung oft schon $^{9}/_{10}$ des Immunkörpergehaltes entzogen wird. Es genügen bei einer spezifischen Absorption deshalb geringe Bakterienmengen, weil in diesem Falle nach Ehrlich Atomgruppen von maximaler chemischer Avidität aufeinander einwirken. Der übrige Rest von Immunkörpern läßt sich ja in der Tat nur schwer beseitigen, aber wir legten kein Gewicht auf eine vollständige Erschöpfung, indem wir nur eine Abnahme der Schutzkraft nachzuweisen suchten. Wenn wir nun zur Erschöpfung von 0·25 ccm Rotlaufserum trotzdem den Satz von 500 bis 600 ccm Bouillonkultur oder einige Kollesche Schalen benutzten, so können, zumal die gewöhnlichen



Antikörper vollkommen geschwunden, unsere Versuchsbedingungen als optimal angesehen werden.

Im übrigen ist von gelungenen Erschöpfungsversuchen von Neufeld und Kandiba nur in der vorläufigen Mitteilung im Sitzungsberichte der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft die Rede — ohne nähere Angaben. Wir erwarteten genauere Protokolle in der ausführlichen Publikation. Solche Versuche finden wir auch hier nicht, und nur in einer Fußnote werden die Versuche Ungermanns erwähnt. Wir wissen daher nicht, ob solche Absorptionsversuche in vitro oder auch im Tierversuch durch Nachweis der Abnahme der Schutzwirkung ausgeführt wurden; nur letztere besitzen naturgemäß eine Beweiskraft.

Die Autoren meinen ferner, daß negative Ergebnisse bei Absorptionsversuchen nur mit der größten Vorsicht aufzunehmen wären, da die quantitativen Methoden zur Wertbestimmung antiinfektiöser Sera nicht sehr genau seien. Wir müssen aber darauf hinweisen, daß wir in unseren sehr zahlreichen Versuchen bei der Auswertung der absorbierten Sera mehrere absteigende Dosen bis zur untersten Grenze des Titers der unbehandelten Sera den Tieren injizierten, und niemals auch nur die geringste Abnahme der Schutzwirkung, wohl aber in den meisten Fällen eine gesteigerte Wirkung der erschöpften Sera gegenüber den nativen, konstatieren konnten. Wir können demnach, entgegen der Behauptung von Neufeld und Kandiba, mit der größten Sicherheit behaupten, daß durch die wiederholten Absorptionen trotz extremster Versuchsbedingungen die schützenden Sera nichts an ihrer Wirksamkeit eingebüßt haben.

Bevor wir die Versuche anführen, die im Anschluß an die Mitteilung von Neufeld und Kandiba gemacht wurden, wollen wir die Gesichtspunkte erörtern, die uns sowohl bei der ersten, wie bei der gegenwärtigen Arbeit geleitet haben. Über die Wirkungsweise des Rotlaufimmunserums lagen bis jetzt die widersprechendsten Ansichten vor. Nach experimenteller Bearbeitung aller in Betracht kommenden Möglichkeiten gewannen wir die Überzeugung, daß es sich bei unserem Serum um antiagressive Eigenschaften handelt. Wir trachteten nun in erster Linie den Nachweis zu erbringen, daß die antitoxische, bakterizide, opsonische bzw. bakteriotrope Wirkung ausgeschlossen werden kann. Dieser negative Nachweis ist nun ganz unzweideutig gelungen. Die diesbezüglichen Untersuchungen haben gezeigt, daß die erschöpften Sera, d. h. solche, die nach der Behandlung mit den homologen Bakterien ihre Immunkörper vollständig verloren haben (nachgewiesen durch den Verlust der komplementbindenden Fähigkeit), ihre Schutzkraft im Tierversuche ungeschwächt beibehielten. Hierdurch unterscheidet sich unser Serum prinzipiell von den als bakterizid erkannten, welch letztere durch spezifische Absorption ihre Wirksamkeit

einbüßen. Es sei ferner darauf hingewiesen, daß dieses Ergebnis der Erschöpfungsversuche auch gegen die bakteriotrope Bedeutung des Serums spricht, da auch diese Immunstoffe durch Absorption aus dem Serum beseitigt werden. Wir können nun die positiven Absorptionsversuche Neufelds und Kandibas bzw. Ungermanns nicht beurteilen, weil sie, wie bereits gesagt, nicht ausführlich veröffentlicht, sondern bloß erwähnt wurden. Was die opsonischen bzw. bakteriotropen Versuche dieser Autoren betrifft, so müssen wir ausdrücklich betonen, daß wir nie an deren Richtigkeit gezweifelt haben. Doch sind diese Phagozytoseversuche unseres Erachtens für die Bedeutung der Tropine als Träger der Schutzkraft keineswegs beweisend. Im großen und ganzen stimmen unsere Befunde mit denen von Neufeld und Kandiba vollständig überein: Sowohl unsere Versuche, wie die von Neufeld und Kandiba haben ergeben, daß auch normale Kontrollsera phagozytosefördernd wirken. Wenn Neufeld und Kandiba bei den Rotlaufseris auch eine in stärkeren Verdünnungen hervortretende Phagozytose gefunden haben, so spricht gerade dieser Befund gegen die Bedeutung der Tropine. Wäre dies der Fall, so müßte das Serum noch in solchen niedrigsten Verdünnungen im Tierversuche wirksam sein, was wir niemals konstatieren konnten. Aus diesem Grunde sind wir in unseren Phagozytoseversuchen nie unter die Verdünnung von 0·001 ccm heruntergegangen; bis zu dieser Verdünnung zeigten aber die Immunsera und Kontrollsera den gleichen Effekt. Wäre übrigens die Phagozytose das schützende Prinzip, so müßte das normale Pferdeserum wenigstens in den höheren Dosen vor Schweinerotlauf schützen.

Neufeld und Kandiba wollen auch merkwürdigerweise eine gewisse Schutzkraft beim normalen Pferdeserum annehmen. Aus ihren Versuchsprotokollen geht aber das Gegenteil hervor (Tabelle VI), da kein einziges Tier die Kontrollen überlebt. Wenn man in diesem Protokoll die Virulenz als konstant ansieht, müßte die Menge von 0·01 ccm dieselbe Schutzkraft besitzen, wie 1 ccm normalen Pferdeserums. (Tier Nr. 1 und 5.)[1]

[1] Wir wollen hier aufmerksam machen, daß in der Arbeit von Neufeld und Kandiba einzelne Sätze und Satzteile unserer Arbeit aus dem Zusammenhang in einer Weise herausgegriffen sind, wodurch der richtige Gedankengang verzerrt erscheint. In meritorischer Beziehung sei noch bemerkt: Die genannten Autoren beanstanden unsere Ansicht, daß die Erforschung der Wirkungsweise des Rotlaufimmunserums neben dem theoretischen auch ein praktisches Interesse haben würde, da sie zu einer rationellen Ausgestaltung des Immunisierungsverfahrens führen könnte. Wir bleiben auch jetzt bei dieser selbstverständlichen Meinung. Weiter wird die ganze antiaggressive Richtung in Bausch und Bogen abgeurteilt und behauptet, „ebensowenig ist aus den analogen Untersuchungen über Milzbrand bisher eine neue Methode der Serumgewinnung oder Schutzimpfung in der Praxis hervor-

Wie wir weiter unten sehen werden, haben wir in einer Reihe von Tierversuchen die günstigsten Bedingungen für die Phagozytose geschaffen, ohne dadurch den geringsten Schutz den infizierten Tieren gewähren zu können.

Im nachfolgenden führen wir zur Stütze unserer Anschauung über die Wirkungsweise des Rotlaufimmunserums eine Reihe neuer Versuche an. Dieselben umfassen Erschöpfungsversuche in vitro und im Tierkörper, welche die Rolle der gewöhnlichen Immunkörper beim Mechanismus der Schutzwirkung unseres Serums völlig ausschließen. Im Anschlusse daran haben wir bakterizide Plattenversuche mit dem Rotlaufserum und in Kombination mit den Leukozyten der für Schweinerotlauf empfänglichen Tiere ausgeführt. Zum Schlusse wird die Frage der Bedeutung der Phagozytose bzw. der Tropine als Abwehrmittel gegen Schweinerotlauf einer eingehenden experimentellen Prüfung unterzogen.

Erschöpfungsversuche.

a) In vitro. Komplementbindungsversuche.

1 ccm Schweinerotlaufimmunserum[1], 5fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, wurde mit dem Bakteriensatz von 100 ccm einer 24 stündigen Bouillonkultur versetzt, über Nacht im Eisschrank, dann 1 Stunde bei Zimmertemperatur gehalten und zentrifugiert. Mit dem klaren Abguß und dem unbehandelten Serum wurde der Komplementbindungsversuch ausgeführt. Als Antigen diente der durch Zentrifugieren gewonnene Bakteriensatz von 10 ccm Bouillonkultur, welcher in 1 ccm physiologischer Kochsalz-

gegangen". Das Gegenteil davon ist richtig, denn durch die Aggressinimmunisierung kann beim Milzbrand eine Schutzwirkung erreicht werden, wie sie bis jetzt durch keine andere Methode auch nur annähernd erreicht werden konnte. Dies scheint auch den Autoren bekannt zu sein, doch versuchen sie den Wert der Methode durch folgende Bemerkung herabzusetzen: „... und wenn sie in gewissen Fällen besseren Erfolg hatten, als z. B. die Immunisierung mit abgetöteten Bakterien, so ist ein solcher Erfolg auch von einem anderen Standpunkte, als von dem der Aggressintheorie zu erklären. Man darf auch nur darauf hinweisen, daß manche unserer besten Sera, z. B. das Rinderpestserum, sich leicht hochwertig herstellen und zu Heil- und Schutzversuchen mit größtem Erfolg gebrauchen lassen, ohne daß wir über ihre Wirkungsweise einen bestimmten Anhaltspunkt hätten." Diese Logik ist uns nicht einleuchtend, denn sie bedeutet so viel als: statt die einzig plausible Erklärung im antiaggressiven Sinne zu akzeptieren, ziehen Neufeld und Kandiba den wissenschaftlich unfruchtbaren Standpunkt: Nescio vor.

[1] Dasselbe stammte, wie früher, aus der Serumanstalt des Hrn. Dr. Schreiber in Landsberg, und wir erlauben uns, auch an dieser Stelle für die bereitwillige Übersendung des Serums unseren verbindlichsten Dank auszudrücken.



lösung aufgeschwemmt wurde. (Komplementmenge 0·05 bis 0·07 ccm, jedesmal in einem Vorversuche ermittelt; 1 ccm einer 5 prozent. Aufschwemmung von Hammelerythrozyten, mit der 3 fach lösenden Dosis sensibilisiert.)

a) Unbehandeltes Serum.

0·5 ccm	Bazillenemulsion	+ 0·2 ccm	natives	Immunserum,	vollständ.	Hemmung.
0·5 „	„	+ 0·1 „	„	„	„	„
0·5 „	„	+ 0·05 „	„	„	„	„
0·5 „	„	+ 0·01 „	„	„	starke	Lösung.

b) Erschöpftes Serum.

0·5 ccm	Bazillenemulsion	+ 0·2 ccm	erschöpftes	Serum,	komplette	Lösung.
0·5 „	„	+ 0·1 „	„	„	„	„
0·5 „	„	+ 0·05 „	„	„	„	„
0·5 „	„	+ 0·01 „	„	„	„	„

0·5 ccm	Bazillenemulsion,	komplette	Lösung.
0·2 „	natives Serum,	„	„
0·2 „	erschöpftes Serum,	„	„

Gleichzeitig wurden die zur Behandlung verwendeten Bakterienmassen untersucht, um zu sehen, ob eine Sensibilisierung derselben eingetreten ist.

a) Bazillenemulsion der I. Erschöpfung.

0·5 ccm	Bazililenemulsion,	vollständige	Hemmung.
0·25 „	„	„	„
0·1 „	„	„	„
0·05 „	„	fast kompl.	Lösung.
0·01 „	„	komplette	Lösung.

b) Bazillenemulsion der II. Erschöpfung.

0·5 ccm	Bazillenemulsion,	vollständige	Hemmung.
0·25 „	„	teilweise	Lösung.
0·1 „	„	komplette	Lösung.
0·05 „	„	„	„
0·01 „	„	„	„

c) Unbehandelte Bazillenemulsion.

0·5 ccm	Bazillenemulsion,	komplette	Lösung.
0·25 „	„	„	„
0·1 „	„	„	„
0·05 „	„	„	„
0·01 „	„	„	„

Durch zweimalige Behandlung wurden daher die „Immunkörper" vollständig absorbiert.

Die Schutzkraft solcher Sera war jedoch, wie die diesbezüglichen Tierversuche zeigen, vollkommen erhalten, ja wie wir sowohl in den früheren

Versuchen der ersten Mitteilung und in den späteren uns überzeugen konnten, vielfach eine viel größere. Die Ursache dieser erhöhten Schutzkraft, die wir in der ersten Mitteilung nur vermutsweise ausgesprochen haben, konnten wir jetzt experimentell feststellen.

b) **Tierversuche mit erschöpftem Serum.**

Versuch I.

a) 0·5 ccm Schweinerotlaufimmunserum, 5 fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, werden mit dem Satz von 300 ccm einer 24 stündigen Schweinerotlaufbouillonkultur 3 mal erschöpft. Nach der 3. Behandlung wird die klare Serumverdünnung den Tieren subkutan injiziert.

b) 0·5 ccm Rotlaufserum, 5 fach verdünnt, werden 3 mal mit dem Satz einer Kolleschen Schale von Typhusbazillen erschöpft.

c) Die Tiere dieser Reihe erhalten unbehandeltes Rotlaufserum. Gleich nach der Injektion des Serums werden die Tiere mit 0·1 ccm einer 24 stündigen Bouillonkultur injiziert.

Versuch I.

a) Spezifische Absorption mit Schweinerotlaufbazillen.

Maus I	erhält	0·1 ccm	Serum,	bleibt am Leben.
„ II	„	0·05 „	„	„ „ „
„ III	„	0·01 „	„	„ „ „
„ IV	„	0·005 „	„	stirbt nach $5\frac{1}{2}$ Tagen.

b) Unspezifische Erschöpfung mit Typhusbazillen.

Maus I	erhält	0·1 ccm	Serum,	bleibt am Leben.
„ II	„	0·05 „	„	„ „ „
„ III	„	0·01 „	„	„ „ „
„ IV	„	0·005 „	„	stirbt nach 4 Tagen.

c) Natives, unbehandeltes Serum.

Maus I	erhält	0·1 ccm	Serum,	bleibt am Leben.
„ II	„	0·05 „	„	„ „ „
„ III	„	0·01 „	„	„ „ „
„ IV	„	0·005 „	„	stirbt nach $3\frac{1}{2}$ Tagen.

Kontrollen: Maus I 0·1 Kultur + 0·1 normales Pferdeserum.
„ II 0·1 „ ohne Serum.

Beide Tiere sterben nach 2 Tagen.

Versuch II.

Die gleichen Serummengen werden in gleicher Weise wie im Versuch I behandelt; zur unspezifischen Behandlung werden statt Typhus- Cholerabazillen genommen.

a) Spezifische Absorption.

Maus	I	erhält	0·1 ccm	Serum,	bleibt	am	Leben.	
„	II	„	0·05	„	„	„	„	
„	III	„	0·02	„	„	„	„	

b) Unspezifische Absorption mit Cholera.

Maus	I	erhält	0·1 ccm	Serum,	stirbt	nach	17	Tagen.
„	II	„	0·05	„	„	„	4	„
„	III	„	0·02	„	„	„	4	„

c) Natives Serum.

Maus	I	erhält	0·1 ccm	Serum,	bleibt	am	Leben.	
„	II	„	0·05	„	„	„	„	
„	III	„	0·02	„	stirbt	nach	3	Wochen.

Kontrollen: Maus I 0·1 Kultur + 0·1 normales Pferdeserum.
„ II 0·1 „ ohne Serum.

Beide Tiere sterben nach 2 Tagen.

Versuch III.

Behandlung des Rotlaufimmunserums wie oben, Infektion mit 0·15 ccm Kultur.

a) Spezifische Schweinerotlaufabsorption.

Maus	I	erhält	0·1 ccm	Serum,	stirbt	nach	19	Tagen.
„	II	„	0·05	„	bleibt	am	Leben.	
„	III	„	0·02	„	„	„	„	

b) Unspezifische Absorption mit Cholerabazillen.

Maus	I	erhält	0·1 ccm	Serum,	stirbt	nach	7	Tagen.
„	II	„	0·05	„	„	„	4	„
„	III	„	0·02	„	„	„	7	„

c) Unbehandeltes Rotlaufimmunserum.

Maus	I	erhält	0·1 ccm	Serum,	stirbt	nach	18	Tagen.
„	II	„	0·5	„	„	„	19	„
„	III	„	0·02	„	„	„	5	„

Kontrollen: Maus I 0·15 ccm Kultur + 0·1 ccm Streptokokkenantiserum vom Pferde.
„ II 0·15 ccm Kultur ohne Serum.

Beide nach 2 Tagen tot.

Versuch IV

mit einem älteren, bereits abgeschwächten Serum.

Absorption des Rotlaufserums wie in den früheren Versuchen, Infektion mit 0·1 ccm Bouillonkultur.

a) Spezifische Absorption mit Schweinerotlaufbazillen.

Maus I	erhält	0·2 ccm	des erschöpften Serums,	bleibt am Leben.	
„ II	„	0·1 „	„ „ „	stirbt nach	19 Tagen.
„ III	„	0·05 „	„ „ „	„ „	13 „

b) Unspezifische Absorption mit Cholerabazillen.

Maus I	erhält	0·2 ccm	des erschöpften Serums,	stirbt nach	4 Tagen.
„ II	„	0·1 „	„ „ „	„ „	4 „
„ III	„	0·05 „	„ „ „	„ „	5 „

c) Unbehandeltes, natives Rotlaufimmunserum.

Maus I	erhält	0·2 ccm	Serum,	bleibt am Leben.	
„ II	„	0·1 „	„	stirbt nach	18 Tagen.
„ III	„	0·05 „	„	„ „	12 „

Kontrollen: Maus I erhält 0·2 ccm Streptokokkenantiserum vom Pferde + 0·1 ccm Bouillonkultur; Maus II erhält nur 0·1 ccm ohne Serum.

Beide Tiere sterben nach 2 Tagen.

Wir sehen aus den angeführten Erschöpfungsversuchen vor allem, daß das Schweinerotlaufimmunserum nach wiederholter Behandlung mit großen Bakterienmengen wohl seine komplementbindende Fähigkeit verloren, das schützende Vermögen beibehalten hat, und zwar mindestens im gleichen Maße wie das native Immunserum. Meistens war aber die Schutzwirkung der absorbierten Sera dem nativen gegenüber erhöht. Wir betonen hier nochmals, daß wir die Sera bis an die unterste Grenze der Wirksamkeit austitriert haben. Entgegen der Behauptung von Neufeld und Kandiba rechtfertigen daher unsere negativen Ergebnisse der Absorptionsversuche die von uns gezogenen Schlüsse.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen die als Kontrollen aufgenommenen Versuche mit der unspezifischen Absorption. Noch vor der Veröffentlichung Neufelds und Kandibas haben wir an die Möglichkeit der Abnahme der Schutzkraft der absorbierten Sera gedacht und eine solche tatsächlich einmal gefunden.

Wir überzeugten uns aber dadurch, daß wir in einigen Versuchen auch Typhusbazillen als Absorbens benützten, daß diese Abnahme als eine rein physikalische, also unspezifische Erscheinung zu deuten ist. Wir haben in den oben angeführten Versuchen daher Cholerabazillen hinzugewählt, weil wir aus anderseitigen Untersuchungen die Erfahrung gemacht haben, daß diese zur Absorption viel besser geeignet sind. In der Tat sehen wir, daß die mit Cholerabazillen absorbierten Rotlaufsera einen viel schwächeren Schutz gewähren, indem die betreffenden Tiere nur um einige wenige Tage die Kontrolltiere überleben. Diese Resultate sind in zwei-

facher Beziehung bemerkenswert. Erstens zeigten sie, daß — entgegen der Behauptung von Neufeld und Kandiba — nach der Absorption die Serumprüfung deutliche Ausschläge gibt; in zweiter Linie wären diese Ergebnisse vielleicht geeignet, auf die positiven Absorptionsversuche der genannten Autoren ein Licht zu werfen. Es ist immerhin möglich, daß positive Ergebnisse ihrer Versuche durch eine unspezifische Absorption zu erklären sind.

Noch einen Umstand möchten wir an dieser Stelle besonders hervorheben, der zwar nicht die Frage der Absorption berührt, aber für die Frage der Wirkung des Rotlaufimmunserums von großer Bedeutung zu sein scheint. Wir sehen in einigen Versuchen, daß die mit nativem oder erschöpftem Serum behandelten Tiere nach 18, 19 Tagen usw. sterben. Wir haben ferner auch die überlebenden Tiere weiter beobachtet und gefunden — was bereits Marx gelegentlich der Auswertung des Rotlaufserums konstatieren konnte —, daß dieselben nach längerer Zeit, nach 5, 6 oder 8 Wochen, zugrunde gehen. Alle diese Tiere wurden obduziert, und im Herzblut fanden wir mikroskopisch und kulturell Reinkulturen von Schweinerotlaufbazillen.

Wie sind diese Verhältnisse zu erklären?

Neufeld und Kandiba haben die Tiere nach Verlauf verschiedener Zeit — soweit aus den Protokollen zu ersehen ist — spätestens nach 48 Stunden getötet und untersucht. Sie fanden schon nach 36 und 48, ja sogar schon nach 10 Stunden keine Bazillen mehr. Wären diese Befunde richtig, d. h. wären die Bazillen nach Neufeld und Kandiba unter dem Einflusse der Tropine phagozytiert und abgetötet, so wäre der Tod der Tiere nach mehreren Wochen unverständlich. Nach der antiaggressiven Vorstellung ist dagegen diese Tatsache ohne weiteres klar: Das Rotlaufserum enthält keine bakterienfeindliche Substanzen und paralysiert lediglich die Angriffstoffe der Bakterien, welche gegen die natürlichen Abwehrstoffe des Organismus gerichtet sind. Verschwinden bei der passiven Immunisierung — wie in den obigen Versuchen — nach einer gewissen Zeit die letzten Reste des einverleibten Immunserums, so werden die Bakterien wieder Herren der Situation, und vollbringen — jetzt unbehindert — ihr vernichtendes Werk.

Diese Absorptionsversuche stellen somit nicht allein ein negatives Beweismaterial dar, indem sie die bakterizide oder bakteriotrope Wirkungsweise des Rotlaufimmunserums ausschließen, sondern sind auch als Stützen für die antiaggressive Eigenschaft desselben anzusehen.

Wir haben schon vielfach die Tatsache hervorgehoben, daß die absorbierten Immunsera gewöhnlich sogar einen höheren Schutz gewähren



als die nativen, und haben schon in der ersten Mitteilung die Vermutung ausgesprochen, daß während der Absorption des Serums gewisse Substanzen des Bakterienleibes in dasselbe in Lösung übergehen, welche die Wirksamkeit erhöhen. Wir stellen uns also vor, daß durch die Aufnahme dieser Substanzen das Serum zugleich einen Bakterienextrakt vorstellt, welcher seinerseits eine Art aktiver Immunisierung bildet. Wir haben nun diese Frage durch nachstehenden Versuch experimentell zu lösen versucht. Wir stellten uns einen solchen Extrakt auf die Weise dar, daß wir 100 ccm einer Bouillonkultur zentrifugierten, den Satz in 2 ccm NaCl aufschwemmten und $2^1/_2$ Stunden bei 65° digerieren ließen. Die Aufschwemmung blieb noch über Nacht stehen und wurde dann zentrifugiert. Der klare Abguß wurde als „Extrakt“ verwendet.

Maus I erhielt 0·1 ccm Rotlaufimmunserums subkutan.
„ II „ 0·1 „ „ + 0·2 ccm Extrakt.
„ III „ 0·1 „ „ + 0·2 „ tote Bazillen.

(Der zentrifugierte Satz von 20 ccm Bouillonkultur wird in 0·5 ccm NaCl aufgeschwemmt und $^1/_2$ Stunde bei 65° gehalten.)

Maus IV erhielt 0·1 ccm normalen Pferdeserums + 0·2 ccm Extrakt.
„ V „ 0·1 „ „ „ + 0·2 „ tote Bazillen.

Nach 6 Tagen werden alle Tiere und eine Kontrollmaus mit 0·1 ccm Bouillonkultur subkutan infiziert.

Maus	I	stirbt	nach	2 Tagen.
„	II	„	„	$5^1/_2$ „
„	III	„	„	4 „
„	IV	„	„	3 „
„	V	„	„	2 „

Die Kontrollmaus stirbt nach 2 Tagen.

Wir entnehmen aus diesem Versuche, daß nach etwa 6 Tagen der Einfluß des Immunserums nicht mehr nachweisbar ist; offenbar ist das einverleibte Immunserum bereits zum größten Teil ausgeschieden. Die Maus, welche neben Immunserum noch Extrakt erhalten hatte, überlebt alle übrigen Tiere. Der Zusatz von toten Bazillen scheint eine etwas schwächere Wirkung auszuüben.

Dieser Versuch bestätigt unsere Vermutung. Er kann aber auch als Fingerzeig für Maßnahmen gelten, die in einem infizierten Stande zu ergreifen wären. Durch wiederholte, kombinierte Impfungen mit Immunserum und Extrakten wäre ein momentaner passiver und möglicherweise auch ein aktiver Schutz zu erreichen, welch letzterer den Vorteil absoluter Gefahrlosigkeit besitzen würde. Weitere Versuche in dieser Richtung, vielleicht mit stärkeren Extrakten und großen Dosen derselben, wären noch erwünscht.

Bakterizide Plattenversuche.

In den folgenden Versuchen prüften wir die Wirkung des Schweinerotlaufimmunserums in vitro; im Anschlusse daran wurde auch der Einfluß der Leukozyten auf die Rotlaufbazillen studiert. Die in der ersten Mitteilung niedergelegten Befunde haben gezeigt, daß das Rotlaufimmunserum im Reagensglas völlig wirkungslos war, daß dagegen die Leukozyten der von Natur immunen Tiere ein starkes keimtötendes Vermögen besitzen. Die weißen Blutkörperchen der Maus, welche für Schweinerotlauf sehr empfänglich ist, zeigten in einem Versuche nur eine geringe bakterizide Kraft. Diese Versuche wurden jetzt ergänzt und erweitert und zwar mit Mäuse- und Taubenleukozyten sowie unter Mitwirkung von Immunserum. Zur Gewinnung von Mäuseleukozyten wurde einer Reihe von Mäusen je 1 ccm steriler Bouillon intraperitoneal injiziert. Nach etwa 15 Stunden wurden die Tiere verblutet, die Bauchhöhle mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült, die Spülflüssigkeit zentrifugiert und der Leukozytensatz gewaschen. Die Spülflüssigkeit von fünf Mäusen lieferte Leukozyten für ein Röhrchen (ungefähr 0·1 grm). Die Leukozyten der Taube wurden in gleicher Weise durch Vorbehandlung mit Aleuronatbrei gewonnen. Die Leukozyten wurden in den aus den einzelnen Versuchen ersichtlichen Serummengen bzw. Mischungen aufgeschwemmt. Für die Einsaat wurde von einer 24stündigen Bouillonkultur 1 bis 2 Tropfen in ungefähr 5 ccm steriler Bouillon zugesetzt, gut durchmischt und hiervon je 1 Tropfen für ein Röhrchen genommen. Zur Feststellung der „Einsaat"-Menge wurde ein auf 45° abgekühlter Agar in gleicher Weise mit einem Tropfen beschickt und zur Platte gegossen. Zur Begünstigung des Wachstums wurde dem Agar 1 ccm Serum zugesetzt. Die übrigen Röhrchen wurden 5 Stunden im Brutschrank gehalten und oft geschüttelt. Dann wurden sie nach Zusatz von je 1 ccm Serum mit Agar überschüttet und zur Platte gegossen. Die Zählung der aufgegangenen Kolonien erfolgte nach 16 bis 18 Stunden.

Versuch I (mit Mäuseleukozyten).

1. Mäuseserum 0·25 ccm	80 000
2. „ 0·25 „ + 0·01 ccm Rotlaufimmunserum	60 000
3. „ 0·25 „ + 0·01 „ „ + Leukozyten	6 000
4. „ 0·25 „ + Leukozyten	15 000
Einsaat	18 000

Versuch II (mit Taubenleukozyten).

1. Taubenserum 0·3 ccm	60 000
2. „ 0·3 „ + 0·01 ccm Rotlaufserum	60 000
3. „ 0·3 „ + 0·01 „ „ + Leukozyten	500
4. „ 0·3 „ + Leukozyten	5 000
Einsaat	40 000



Versuch III (mit Taubenleukozyten).

1. Taubenserum 0·3 ccm	50 000
2. „ 0·3 „ + 0·01 ccm Rotlaufserum	50 000
3. „ 0·3 „ + 0·01 „ „ + Leukozyten	5 000
4. „ 0·3 „ + Leukozyten	15 000
Einsaat	30 000

Versuch IV (mit Taubenleukozyten).

Neben nativem Rotlaufserum wurde auch erschöpftes verwendet (300 ccm Bouillonkultur wurde zentrifugiert, der Satz in 2 Teile geteilt und mit diesen 0·2 ccm Rotlaufserum, 5 fach verdünnt, 2 mal behandelt).

1. Taubenserum 0·4 ccm	100 000
2. „ 0·4 „ + 0·01 ccm Rotlaufserum nativ	100 000
3. „ 0·4 „ + 0·01 „ „ erschöpft	100 000
4. „ 0·4 „ + Leukozyten	50 000
5. „ 0·4 „ + „ + 0·01 ccm Rotlaufserum nativ	30 000
6. „ 0·4 „ + „ + 0·01 „ „ erschöpft	30 000
Einsaat	50 000

Aus diesen Versuchen ersehen wir, daß das Rotlaufimmunserum in vitro keine bakterizide Wirkung ausübt, was mit den in der ersten Mitteilung erhobenen Befunden vollkommen übereinstimmt. Zu den gleichen Ergebnissen sind auch Neufeld und Kandiba in ihren Versuchen gelangt. Aus dem Versuch IV entnehmen wir, daß das absorbierte Serum sich in gleicher Weise verhält.

In Ergänzung der früheren Versuche wurden jetzt auch die Leukozyten der für Schweinerotlauf empfänglichen Tiere untersucht. Während nun, wie in der früheren Arbeit dargetan wurde, die weißen Blutkörperchen der von Natur resistenten Tiere eine hochgradige bakterizide Kraft zeigten — die größte Einsaat wurde regelmäßig vollständig abgetötet —, wirken die Leukozyten der Maus und der Taube viel schwächer. Die Empfänglichkeit dieser Tiere kommt demnach — wie bereits hervorgehoben wurde — in der Leukozytenwirkung zum Ausdruck. Die scheinbar stärkere Abtötung in den Proben mit Leukozyten und Rotlaufimmunserum wird man wohl auf Rechnung der Agglutination setzen müssen.

Phagozytoseversuche.

a) In vitro. Opsonische (bakteriotrope) Versuche.

Die Versuche wurden mit Meerschweinchenleukozyten durchgeführt, welche auf die oben (s. bakterizide Plattenversuche) angegebene Weise gewonnen wurden. Zur Herstellung der Bazillenemulsion wurden ungefähr 10 ccm einer Bouillonkultur zentrifugiert und der Satz in einer solchen Menge physiologischer Kochsalzlösung verteilt, daß eine dichte Aufschwem-

mung entstand. Als Kontrollserum wurde normales Pferdeserum verwendet. Ein jedes Röhrchen wurde mit 1 bis 2 Tropfen der dichten Leukozyten-, 1 Tropfen der Bazillenemulsion und absteigenden Mengen des betreffenden Serums beschickt. Die gesamte Flüssigkeitsmenge betrug in allen Röhrchen 0·4 ccm, in anderen Versuchen 0·5 ccm. Präparate wurden sofort, nach $^1/_2$, 1, 2 Stunden später in größeren Zwischenräumen angefertigt.

a) Röhrchen mit Rotlaufimmunserum.

0·01 ccm Serum + Leukozyten + Bakterien.
0·005 „ „ + „ + „
0·001 „ „ + „ + „ .

b) Röhrchen mit normalem Pferdeserum.

0·01 ccm Serum + Leukozyten + Bakterien.
0·005 „ „ + „ + „
0·001 „ „ + „ + „

Die sofort angefertigten mikroskopischen Präparate ergaben in allen Röhrchen eine gleichmäßige Verteilung der Bazillen, keine Phagozytose. Die Röhrchen wurden dann in den Brutschrank gestellt und alle 5 Minuten geschüttelt.

Resultat: Eine mäßige Phagozytose nach 1 Stunde, besonders stark nach 15 Stunden in allen Proben. Dieser Befund erwies sich bei allen Wiederholungen als konstant.

Wir sind in den Verdünnungen nicht tiefer gegangen als 0·001 ccm, da das Rotlaufserum in geringerer Verdünnung nicht mehr wirksam war; die Untersuchung noch niedrigerer Verdünnungen war demnach zwecklos. Wenn solche Sera, wie Neufeld und Kandiba nachgewiesen haben, auch in schwächeren Konzentrationen noch eine starke Phagozytose zeigen, so spricht gerade dieser Befund gegen die Bedeutung der Phagozytose für die Schutzwirkung des Serums.

b) Tierversuche.

Es konnte uns noch der Einwand gemacht werden, daß den Reagensglasversuchen keine größere Bedeutung beigemessen werden darf und daß im Organismus der passiv immunisierten Tiere die Phagozytose viel rascher verläuft als bei den Kontrolltieren und somit einen erhöhten Schutz verleiht. Zur Lösung dieser Frage wurden folgende Versuche angestellt:

a) 1 ccm Schweinerotlaufimmunserum wird mit 1 ccm einer 24 stündigen Rotlaufbouillonkultur,

b) 1 ccm normales Pferdeserum wird mit 1 ccm derselben Kultur gemischt und 6 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten. Nach dieser Zeit werden die Gemische zentrifugiert, der Satz gewaschen und in je 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Mit diesen Aufschwemmungen wurden die Mäuse subkutan infiziert.



a) Mit Rotlaufimmunserum behandelte Kultur:

Maus	I	erhält	$0 \cdot 01^{ccm}$	der Aufschwemmung,	stirbt nach	$2^1/_2$ Tagen.
„	II	„	$0 \cdot 1$	„ „ „	„ „	$2^1/_2$ „
„	III	„	$0 \cdot 2$	„ „ „	„ „	$2^1/_2$ „

b) Mit normalem Pferdeserum behandelte Kultur:

Maus	IV	erhält	$0 \cdot 01^{ccm}$	der Aufschwemmung,	stirbt nach	$2^1/_2$ Tagen.
„	V	„	$0 \cdot 1$	„ „ „	„ „	$2^1/_2$ „
„	VI	„	$0 \cdot 2$	„ „ „	„ „	$2^1/_2$ „

Zwei Kontrollmäuse mit je $0 \cdot 2^{ccm}$ unbehandelter Kultur subkutan infiziert, sterben nach derselben Zeit. Im Herzblut aller Tiere mikroskopisch und kulturell Reinkultur.

Ferner wurde je eine Maus (VII. und VIII.) mit je $0 \cdot 1^{ccm}$ der Aufschwemmung a) und b) intraperitoneal infiziert. Nach 1 Stunde und nach 15 Stunden wurden beiden Tieren mittels einer Kapillare Exsudatproben entnommen und mikroskopisch untersucht. Wir fanden nach 1 Stunde:

bei Maus VII [$0 \cdot 1^{ccm}$ der Aufschwemmung a) intrap.], sowie
„ „ VIII [$0 \cdot 1$ „ „ „ b) „] nur mononukleäre Leukozyten, keine Phagozytose.

Nach 15 Stunden:

bei Maus VII sehr starke Phagozytose,
„ „ VIII geringe Phagozytose.

Beide Tiere sterben nach 24 Stunden!

In diesem Versuche wurden die Schweinerotlaufbazillen sensibilisiert, also mit Tropinen beladen, um sie der Phagozytose um so leichter zuzuführen. Wären die Tropine für den Schutzwert des Rotlaufimmunserums von Bedeutung, so müßten die mit Immunserum beladenen Bakterien im Tierkörper rasch abgetötet werden und die betreffenden Tiere am Leben bleiben. Wir sehen aber, daß diese Mäuse (Reihe a) sterben und zwar in derselben Zeit wie die Mäuse der Reihe (b) (mit normalem Pferdeserum sensibilisiert) und in derselben Zeit wie die Kontrolltiere. Interessant sind diesbezüglich die Tiere VII und VIII. Beim ersteren kann eine sehr starke Phagozytose nachgewiesen werden, beim letzteren nur eine geringe; beide sterben in derselben Zeit. Die Phagozytose befördernden Stoffe des Rotlaufimmunserums waren daher nicht imstande, die Tiere zu retten.

Bei der nächsten Versuchsreihe wurden die Verhältnisse bei intraperitonealer Einverleibung der sensibilisierten Bakterien studiert.

a) 1^{ccm} Rotlaufimmunserum wird mit 1^{ccm} einer 24stündigen Rotlaufbouillonkultur,

b) 1^{ccm} normales Pferdeserum wird mit 1^{ccm} derselben Kultur gemischt, weitere Behandlung wie oben; die Mäuse werden intraperitoneal infiziert.



a) Mit Rotlaufserum behandelte Kultur:

Maus I	erhält	0·01 ccm	der Aufschwemmung,		stirbt	nach	2	Tagen.
„ II	„	0.1	„	„	„	„	2	„
„ III	„	0·2	„	„	„	„	2	„

b) Mit normalem Pferdeserum behandelte Kultur:

Maus IV	erhält	0·01 ccm	der Aufschwemmung,		stirbt	nach	2	Tagen.
„ V	„	0·1	„	„	„	„	2	„
„ VI	„	0·2	„	„	„	„	2	„

Die Kontrollen mit unbehandelten Bazillen starben in derselben Zeit. Auch hier erliegen die Immunserumtiere der Infektion und zwar zu gleicher Zeit wie die Normalserummäuse und Kontrolltiere.

In der letzten Versuchsreihe wurden die Bedingungen für die Phagozytose noch günstiger gestaltet, indem neben der Sensibilisierung der Bakterien noch eine Anreicherung der Leukozyten in der Bauchhöhle durch intraperitonele Vorbehandlung der Tiere mit Bouillon angeregt wurde.

a) 1 ccm Rotlaufserum wird mit 1 ccm Kultur,

b) 1 ccm normales Pferdeserum wird mit 1 ccm derselben Kultur gemischt, weitere Behandlung wie oben. Die zur Infektion (intraperitoneal) bestimmten Mäuse erhalten 1 Tag früher eine Injektion von je 0·5 ccm steriler Bouillon intraperitoneal.

a) Mit Rotlaufserum behandelte Kultur:

Maus I	erhält	0·01 ccm	der Aufschwemmung,		stirbt	nach	3	Tagen.
„ II	„	0·1	„	„	„	„	3	„
„ III	„	0·2	„	„	„	„	3	„

b) Mit normalem Pferdeserum behandelte Kultur:

Maus I	erhält	0·01 ccm	der Aufschwemmung,		stirbt	nach	3	Tagen.
„ II	„	0·1	„	„	„	„	3	„
„ III	„	0·2	„	„	„	„	3	„

Kontrollen wie oben.

Aus diesem Versuche ist zu entnehmen, daß unter den für die Phagozytose günstigsten Bedingungen, die darin bestehen, daß einerseits die Bazillen mit Immunkörpern beladen waren, andererseits die Leukozytenzahl in der Bauchhöhle künstlich vermehrt wurde, die bezüglichen Tiere nicht am Leben erhalten werden konnten, vielmehr den Kontrolltieren sich gleich verhielten und mit ihnen zu gleicher Zeit zugrunde gingen. Hiermit ist die Anschauung von Neufeld und Kandiba, wonach das Schweinerotlaufimmunserum seine Schutzkraft den Bakteriotropinen verdankt, entschieden widerlegt; ebenso erweist sich natürlich das normale Pferdeserum — wofern hierfür noch besondere Beweise erforderlich waren — trotz seiner starken Phagozytose befördernden Fähigkeit als völlig unwirksam.



In der früheren Mitteilung haben wir die Möglichkeit einer antitoxischen, bakteriziden, opsonischen bzw. bakteriotropen Wirkungsweise des Schweinerotlaufimmunserums ausgeschlossen und auf eine Reihe von Analogien hingewiesen, welche zwischen diesem Serum und den als antiaggressiv erkannten Immunseris bestehen. Um Wiederholungen zu vermeiden, wollen wir auf die erste Publikation verweisen, in welcher der Vorgang bei der Infektion und die Art der Schutzwirkung erörtert und gezeigt wurde, daß nicht nur unsere Befunde, sondern auch die anderer Autoren mit der antiaggressiven Auffassung im Einklange stehen. Es konnte nachgewiesen werden, daß das Rotlaufserum in vitro keine Abtötung der Keime zustande bringt; dieser Befund wird auch von Neufeld und Kandiba bestätigt. Im Gegensatze zu diesen Autoren fanden wir, daß absorbierte Sera nichts von ihrem Schutzwert verlieren, vielmehr offenbar durch Aufnahme von Extraktstoffen des Bazillenleibes noch wirksamer werden. Was nun die bakteriotrope Wirkung anbelangt, der diese Autoren auf Grund ihrer Versuche den Schutz des Rotlaufserums zuschreiben, so haben wir sowohl früher als auch in der vorliegenden Arbeit gefunden, daß die beim Immunserum konstatierte starke Phagozytose auch dem normalen Serum zukommt, wenigstens in den Verdünnungen, die für die Schutzkraft in Betracht kommt. Wir halten diesbezüglich namentlich die zuletzt angeführten Tierversuche für beweisend, bei denen durch Anreicherung der Leukozyten und Zuführung von sensibilisierten Bakterien die günstigsten Bedingungen für die Phagozytose geschaffen wurden, wo aber trotzdem nicht der geringste Schutz wahrzunehmen war. Gegen die Bedeutung der Tropine spricht auch der Umstand, daß das normale Pferdeserum, welches stark Phagozytose befördernd wirkt, vor Schweinerotlauf nicht schützt; dies geht auch aus den Versuchen von Neufeld und Kandiba hervor, die damit das Gegenteil beweisen wollen. Daß die Phagozytose nach diesen Autoren beim normalen Serum etwas langsamer einsetzt, als beim Immunserum, wäre ohne Belang, in Anbetracht der Tatsache, daß die Infektion beim Schweinerotlauf niemals stürmisch, sondern relativ langsam verläuft. Neufeld und Kandiba befinden sich daher in einem großen Irrtum, wenn sie behaupten, die Bedeutung der Tropine für den Schutzwert des Rotlaufimmnnserums „klar nachgewiesen“ zu haben. Der Nachweis eines opsonischen Effektes im Reagensglase oder im Tierkörper, ist an sich für diesen Zweck nicht hinreichend. Es braucht doch nur daran erinnert zu werden, daß man gegenwärtig auch Tuberkuloseimmunsera erzeugen kann, die stark bakteriotrop wirken, ohne daß es jemals gelungen wäre, mit solchen Seris ein Tier gegen eine Tuberkuloseinfektion zu schützen.

Per exclusionem gelangen wir, wie früher, zur Annahme, daß die



Schutzwirkung des Rotlaufimmunserums auf seiner antiaggressiven Eigenschaft beruht. Dasselbe wirkt nicht auf die Schweinerotlaufbazillen, sondern auf die von ihnen produzierten Angriffsstoffe, Aggressine, mit denen sie die natürlichen Abwehrmittel des Organismus paralysieren. Als solche sind die Leukozyten anzusehen, die aber ihr Verteidigungswerk — beim Schweinerotlauf — nicht durch Phagozytose, sondern durch ihre bakterientötenden Stoffe zusammen mit dem Immunserum in einer bisher unbekannten Weise vollbringen. Wir haben gesehen, daß die Leukozyten der von Natur resistenten Tiere eine ungemein starke Bakterizidie ausüben, die der empfänglichen Tiere (Maus, Taube) wirken dagegen nur schwach bakterizid. Diesbezüglich sei auch auf die eingehenden Untersuchungen von Weil[1] verwiesen.

Zum Schlusse möchten wir auf die Befunde aufmerksam machen, nach denen die mit Rotlaufimmunserum und Extrakten vorbehandelten Tiere der Infektion viel länger widerstehen, als die nur mit Immunserum allein geimpften. Sollten weitere Versuche in dieser Richtung mit wiederholter Einverleibung von Serum und starken Extrakten diese Befunde bestätigen, so hätten wir für die Praxis eine Immunisierungsmethode in der Hand, welche den jetzt geübten durch ihre vollkommene Gefahrlosigkeit überlegen wäre.

Wir müssen uns auch bei den gegenwärtigen Untersuchungen über die Wirkungsweise des Rotlaufimmunserums mit negativen Beweisen begnügen, da wir auch jetzt trotz eifrigster Mühe ein aggressinhaltiges Exsudat zur aktiven Immunisierung nicht regelmäßig erzielen konnten.

Zusammenfassung.

1. In vorliegender Arbeit wird durch neue Reihen von Erschöpfungsversuchen dargetan, daß, entgegen der Behauptung von Neufeld und Kandiba, absorbierte Sera trotz ihrer Entblößung von den gewöhnlichen Immunkörpern ihr Schutzvermögen ungeschwächt beibehalten.

2. Die erschöpften Sera erzeugen sogar in der Regel einen erhöhten Schutz, welcher auf den Gehalt der Sera an Extraktstoffen der Bazillenleiber zurückzuführen ist. Diese Tatsache wäre ein Fingerzeig für ein neues Immunisierungsverfahren (eine kombinierte, wiederholte Behandlung mit Immunserum und starken Bakterienextrakten), welches für die geimpften Tiere und ihre Umgebung vollkommen gefahrlos wäre.

[1] *Archiv für Hygiene.* Bd. LIV.



[Aus dem hygienischen Institut der Deutschen Universität in Prag.]
(Vorstand: Prof. Dr. O. Bail.)

Untersuchungen über die Wirkungsweise des Schweinerotlauf-Immunserums.[1]

II. Mitteilung.

Von

Privatdozenten Dr. **Wilhelm Spät,**
k. und k. Regimentsarzt.

Vor ungefähr einem Jahre veröffentlichten wir unsere Untersuchungen über die Wirkungsweise des Schweinerotlaufserums, auf Grund deren wir zu der Anschauung gelangten, daß dieses antiaggressive Eigenschaften besitzt. Diese Anschauung wurde von Neufeld[2] in einer Sitzung der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft bekämpft, indem dieser Autor auf Grund von Versuchen von Kandiba und Ungermann die Bakteriotropine für die Wirksamkeit des in Rede stehenden Serums verantwortlich machen zu können glaubte. Trotzdem wir unsere Untersuchungen, da sich deren Resultate zu den allgemein anerkannten Ansichten in einen scharfen Gegensatz stellen, in eingehendster und genauester Weise durchgeführt hatten, fühlten wir uns verpflichtet, auf die Angaben Neufelds hin, dieselben wieder aufzunehmen und nachzuprüfen.

Wir hielten es immerhin für möglich, daß die spezifischen Erschöpfungsversuche, in denen wir ein bedeutendes Beweismoment gegen die bestehenden Anschauungen erblickten, bei Verwendung anderer Stämme

---

[1] Ausgeführt mit Unterstützung des k. k. Ackerbauministeriums in Wien.

[2] *Berliner klin. Wochenschrift.* 1912. Nr. 4. Sitzungsbericht der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft vom 21. November 1911.



zu abweichenden Resultaten führen könnten. Aus diesem Grunde wandten wir uns an Hrn. Prof. Neufeld mit der Bitte um Überlassung des zu seinen Versuchen verwendeten Stammes, der uns auch in bereitwilligster Weise übersendet wurde. Zu unserem größten Erstaunen zeigte dieser Stamm eine außerordentlich geringe Virulenz, indem 0·01 ccm einer 24 stündigen Bouillonkultur eine Maus erst in einer Woche tötete. Wir müssen noch ausdrücklich darauf hinweisen, daß diese geringe Virulenz nicht etwa eine momentane war, sondern bereits zur Zeit der von Neufeld und Kandiba vorgenommenen Untersuchungen bestand. Denn in der ausführlichen Mitteilung[1] finden wir, daß die Kontrollmäuse (Tabelle V) bei intraperitonealer Infektion erst nach 4 bis 6 Tagen zugrunde gingen.

Es braucht kaum betont zu werden, daß ein solcher Stamm zur theoretischen Prüfung der Schutzwirkung eines Immunserums vollkommen ungeeignet ist, wir verzichteten daher auf denselben und führten unsere weiteren Untersuchungen mit einem frischen Stamm durch, der von der Serumanstalt Dr. Schreiber in Landsberg stammt, und durch fortgesetzte Tierpassagen die höchstmögliche Virulenz erhalten hatte. Erst nach dem Ergebnis der Virulenzprüfung des Neufeldschen Stammes konnten wir uns die Differenzen zwischen den Angaben Neufelds und den unsrigen erklären, namentlich aber die Angaben, wonach dieser Stamm so leicht der Phagozytose zugänglich wäre, und auf Grund deren Neufeld und Kandiba zu dem Schlusse gelangt waren, daß die Tropine die Träger der Schutzkraft des Rotlaufimmunserums wären. Neufeld und Kandiba konnten daher in ihren Untersuchungen auch bei Kontrolltieren eine starke Phagozytose beobachten, zeigten aber bei der Beurteilung der Befunde eine merkwürdige Inkonsequenz, indem sie die Phagozytose der passiv immunisierten Tiere als eine spezifische Einwirkung des Immunserums betrachteten, diejenige der Kontrolltiere dagegen auf die geringe Virulenz der Schweinerotlaufbazillen zurückführen. Sie sagen wörtlich: „Die Tatsache, daß überhaupt eine lebhafte Phagozytose bei den Kontrolltieren eintritt, ist dagegen wohl nicht überraschend, da unsere Rotlaufstämme für Mäuse auch nicht annähernd die hohe Virulenz besitzen, wie z. B. viele Streptokokken- oder Pneumokokkenkulturen."

Es fragt sich nur, warum Neufeld und Kandiba einen solchen Stamm zur Prüfung der Wirkungsweise und der Schutzkraft des Immunserums verwendet haben, zu denen ja ausschließlich infektiöse Stämme geeignet sind. Schon in diesem Momente müssen wir einen Kardinalfehler erblicken, der die Resultate der genannten Autoren auf falsche

[1] Neufeld und Kandiba, Beitrag zur Kenntnis der „antiaggressiven Sera". *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* 1912. Bd. XL.



um in den folgenden 24 Stunden auf dieser Höhe zu bleiben. Der Abtötungspunkt dagegen ist auf der Tabelle III unter Spalte „144 Std." angegeben, also zu einem Zeitpunkt, der bereits eine Erhöhung der Phenolkonzentration um 10 ^{mg} zeigt. Auf der Tabelle V erreicht die Aufnahme von Phenol sehr rasch ihren Höhepunkt in 6 Stunden (40 ^{mg} Phenol sind adsorbiert) und bleibt auch auf diesem Punkte in den nächsten 9 Stunden stehen, in denen jedoch nur die Abtötung der Bakterien erfolgt, während die Konzentrationserhöhung erst nach weiteren 9 Stunden zu konstatieren ist (um 20 ^{mg}).

Diese Abweichungen und der am Höhepunkte der Adsorption fast horizontale Verlauf der Desinfektionskurve ist vermutlich nur durch Unvollkommenheit unserer Untersuchungsmethoden bedingt. Trotzdem ich bei meinen Beobachtungen die Probeentnahmen in möglichst kleinen Zeitintervallen wiederholte, war nicht mit Sicherheit der Moment der erfolgten Abtötung (einigermaßen gleichzeitiges Absterben vorausgesetzt) anzugeben. Die Dauer zwischen den einzelnen Beobachtungen wurde deshalb beliebig gewählt.

Da ferner die Bakterien in den Kölbchen zu Boden sinken, so waren nicht alle Individuen in dauerndem und gleichem Kontakt mit der wässerigen Phenollösung. Aus diesem Grund wohl werden die Individuen in den oberen Schichten der Bakterien früher abgetötet, als in den darunterliegenden. Die abgetöteten Bakterien adsorbieren das Phenol nicht mehr, geben vielmehr, wie wir sehen, das früher adsorbierte wieder ab, während die noch lebenden Bakterien weiter Phenol aufnehmen. Da somit gleichzeitig eine Adsorption und Abgabe von Phenol stattfindet, so zeigt naturgemäß die Desinfektionskurve am Höhepunkt der Adsorption mehr oder weniger einen horizontalen Verlauf. Dabei ist außerdem auf die verschiedene Widerstandsfähigkeit der Individuen Rücksicht zu nehmen.

Aus dem Umstande, daß die Adsorption nach Erreichung des Höhepunktes, welcher der Abtötung der Bakterien entspricht, aufhört, glaube ich schließen zu dürfen, daß eine bestimmte Innenkonzentration von Phenol im Bakterienleibe eine notwendige Voraussetzung des Bakterientodes ist. Der höchste Punkt auf der Kurve gibt also die erforderliche Menge des Phenols an, welche eine bestimmte Bakterienmenge zu töten imstande ist. Wir können annehmen, daß diese Vermutung nach den von Meyer[1] und Bojakowski[2] ausgeführten Versuchen, welche die Abhängigkeit der Phenoladsorption nicht bloß von dem Konzentrationsgrade der Phenollösung, sondern auch von der absoluten Menge des

[1] E. Meyer, *Inaug.-Diss.* 1911.

[2] Küster und Bojakowski, *Desinfektion.* 1912. J. V. Hft. 7.



Phenols abhängig machen, auf Grund dieser Erwägungen gerechtfertigt ist. Wenn weitere Forschungen auf diesem Gebiete uns erlauben werden, die Bakterienmenge ganz genau zu bestimmen, dann wird sich auch genau bestimmen lassen, wieviel Gramm Phenol zur Abtötung von 1 ^{grm} Bakterien erforderlich sind. Aber schon aus der allgemeinen Fassung des oben erwähnten Gesetzes, daß eine gewisse Menge von Phenol eine bestimmte Menge der Bakterien tötet, schließen wir, daß die Menge des adsorbierten Phenols nicht nur von dem Verteilungsfaktor zwischen wässeriger und eiweißhaltiger Phase, sondern vielmehr noch von der jeweiligen Kapazität der Bakterien abhängig ist. Die Kapazität der verschiedenen Bakterien für Phenol ist hingegen durch die Zahl der zur Abtötung erforderlichen Zeiteinheiten meßbar.

Wir wissen auch, daß der Aufnahmeprozeß von Phenol und der dadurch bedingte Tod der Bakterien auch von einem bestimmten Konzentrationsgrade der wässerigen Phenollösung abhängig ist, d. h. selbst wenn die erforderliche absolute Menge des Phenols zur Abtötung der Bakterien vorhanden wäre, werden doch bei zu geringem Konzentrationsgrade der Lösung die Bakterien nicht abgetötet, weil zu wenig Phenol adsorbiert werden konnte. Es muß deshalb eine niedrigste Konzentration (a) der Lösung geben, welche bei Anwesenheit der erforderlichen absoluten Menge Phenol die Bakterien zu töten imstande ist. Natürlich wird jede weitere erhöhte Konzentration ($a + 1$) denselben Effekt hervorbringen, aber im Vergleich mit der niedrigsten Konzentration, in kürzerer Frist. Die Wirkung der stärker als a genommenen Konzentrationen beruht also lediglich auf der rascheren Adsorption des Phenols, mithin auch auf der beschleunigten Abtötung der Bakterien und beeinflußt demnach die Geschwindigkeit des Prozesses. Daß dieser Schluß gerechtfertigt ist, zeigen uns die bei Anwendung höherer Konzentrationen erzielten Resultate, was ich Seite 215 schon erwähnt habe.

Wenn also der Konzentrationsgrad der Lösung und die absolute Menge des Phenols hinreichend groß sind, dann verläuft der Aufnahmeprozeß derart, daß nach bestimmter Zeit die Innenphenolkonzentration im Bakterienleibe so groß wird, daß der Tod der Bakterien die unausbleibliche Folge ist.

Untersuchen wir nun nach einiger Zeit die Phenolbakteriensuspension auf den Konzentrationsgrad, so sehen wir, daß die Lösung wieder an Phenolgehalt zunimmt. Diese Erfahrung hat auch Bojakowski in seinen zwei Versuchen mit Milzbrand und 7 Prozent Kochsalz gemacht und hat zur Erklärung dieser Tatsache zwei Faktoren herangezogen. Den einen Faktor sieht er darin, daß „durch dauernde Kochsalzeinwirkung



irgend welche Veränderungen in den Bakterien gesetzt werden, durch welche Phenol wieder frei wird"; den anderen findet er „in dem Tode der Bakterienzelle und den damit einhergehenden physikalisch-chemischen Veränderungen des Zelleibes."

Von dem Gedanken ausgehend, daß die Erklärung dieser Tatsache nicht in der Kochsalzeinwirkung zu suchen ist, daß vielmehr das Freiwerden von Phenol lediglich durch den Tod der Bakterien bedingt sei, führte ich eine Reihe von Versuchen aus, die mir die Möglichkeit gaben, ohne Kochsalzzusatz nur durch Phenolwirkung den Tod der Bakterien herbeizuführen (Tabelle III, IV, und V, S. 214). Wir ersehen aus den Tabellen, daß die Konzentration der Lösung so lange abnimmt und dann konstant bleibt, solange die Bakterien am Leben bleiben. Tritt nun der Tod der Bakterien ein, so erhöht sich alsbald wieder die Konzentration und erreicht allmählich ihren anfänglichen Wert. Von 70^{mg} durch Milzbrandbazillen adsorbierten Phenol (Tabelle III) sind bereits nach 264 Stunden 60^{mg} wieder frei geworden. In einem analogen, unter Kochsalzzusatz mit Milzbrandbazillen ausgeführten Versuche (Tabelle II) ist sämtliches früher adsorbiertes Phenol nach 120 Stunden wieder frei, und die Konzentration der Lösung somit der Anfangskonzentration gleich. Ebenso verhält sich Phenol bei Colibazillen, wo wir in einem Falle (Tabelle IV) nach 48 Stunden und im anderen (Tabelle V) nach 72 Stunden alles Phenol frei in der Lösung finden.

Daß dieses sonderbare Verhalten des Phenols unbedingt mit dem Tode der Bakterien in Zusammenhang zu bringen ist, zeigten mir auch die Versuche, bei denen durch die unzureichende absolute Menge des Phenols in der Lösung und den ungenügenden Konzentrationsgrad der Tod der Bakterien nicht herbeigeführt werden konnte. Ich will hier nur die Resultate eines mit Hefezellen ausgeführten Versuches[1] anführen.

[1] Die Veranlassung zu den mit Hefezellen ausgeführten Versuchen gaben die drei Artikel von **Herzog** und **Betzel** (*Zeitschr. für physiolog. Chemie*, 1911, Bd. LXXIV, S. 240). Die Autoren wollen quantitativ die Abhängigkeit des Abtötungsgrades von der Verschiedenheit der Konzentration bei konstanter Einwirkungsdauer bestimmen. Sie fanden, daß nach 5 stündigem Behandeln von 5^{grm} Preßhefe mit 0·8 prozentiger Phenolkonzentration und nachfolgender zweckentsprechender Entfernung des Phenols keine Hefekolonien auf Würzegelatineplatten sich bildeten. In meinen zwei Versuchen habe ich nicht mit Preßhefe, sondern mit kulturell gezüchteten Hefezellen gearbeitet. Im ersten Versuche (20 Platten — 250^{ccm} Aufschwemmung — 12 Kölbchen) konnte ich trotz Anwendung von 1·218 prozentiger Phenolkonzentration in 120 Stunden, in dem zweiten trotz 1·867 proz. Phenolkonzentration in 288 Stunden keine Abtötung erzielen. Ob hier der Umstand, daß die erwähnten Autoren Preßhefe benutzten, ich dagegen eine dichte Aufschwemmung von gezüchteten Hefenzellen, und daß sie die Preßhefe mit der Phenollösung auch noch auf

Tabelle VI.

30 Platten. 300 ccm Hefezellenaufschwemmung.

Stunden	24	48	72	120	192	288
Wachstum	+	+	+	+	+	+
Anfangskonzentr. d. wäss. Phenol-Bakterien-Suspens	1·867					
Konzentration des Phenols nach der Einwirkung	1·790	1·790	1·793	1·785	1·777	1·777
Unterschied	0·077	0·077	0·074	0·082	0·090	0·090
Abnahme d. Konzentration	—0·080	—0·080	—0·080	—0·080	—0·090	—0·090
Zunahme d. Konzentration	—	—	—	—	—	—

Wie die Tabelle VI zeigt, sind die Hefezellen noch nach 288 Stunden der Einwirkung am Leben geblieben; dementsprechend bekommen wir auch keine Erhöhung der Phenolkonzentration, wohl aber bleibt die Abnahme der Konzentration fast konstant (im ganzen 90 mg).

Um die Erscheinung der Wiederabgabe des Phenols durch die Bakterien auch unter anderen Bedingungen zu studieren, wollte ich vergleichen, wie sich die lebenden, der Wirkung des Phenols ausgesetzten Bakterien im Gegensatz zu früher abgetöteten verhalten. Ich stellte einen Versuch an, bei welchem als Kulturmaterial Colibazillen dienten. Ich erhitzte 200 ccm Bakterienaufschwemmung im Autoklaven bis 2 At., und tötete so die Colibazillen. Dann setzte ich, wie in früheren Versuchen, je 20 ccm Bakterienaufschwemmung in einem Kölbchen der Phenolwirkung aus und bestimmte nach einigen Zeiträumen die Konzentration der Lösung.

Tabelle VII.

30 Platten. 300 ccm Bakterienaufschwemmung (Coli). 14 Kölbchen.

Stunden	6	15		24	48		72
Anfangskonzentr. d. wäss. Phenol-Bakterien-Suspens.	1·064 *b*	1·064 *a*[1]	*b*[1]	1·064 *b*	1·064 *a*	*b*	1·064 *b*
Konzentration des Phenols nach der Einwirkung	1·017	1·022	1·015	1·015	1·059	1·017	1·016
Unterschied	0·047	0·042	0·049	0·049	0·005	0·047	0·048
Abnahme d. Konzentration	—0·050	—0·040	—0·050	—0·050	—0·000	—0·050	—0·050
Zunahme d. Konzentration		—		—	+0·040	—	—

[1] Die mit *a* bezeichneten Kölbchen („Kontrollkölbchen") enthielten lebende, der Wirkung des Phenols ausgesetzte Bakterien, die mit *b* früher im Autoklaven abgetötete.

einer Maschine während der Einwirkung schüttelten, eine Rolle spielt, will ich nicht entscheiden, betonen muß ich jedoch, daß ich trotz viel stärkerer Phenolkonzentration und viel größerer Einwirkungsdauer keine Abtötung der Mikroorganismen herbeiführen konnte.

Wie aus der Tabelle VII zu ersehen ist, erfolgt bei abgetöteten Bakterien schon nach 6 Stunden eine Abnahme der Phenolkonzentration um 50 mg; die Konzentration bleibt 72 Stunden konstant und erhöht sich nicht mehr. Die Kontrollkölbchen dagegen zeigen nach 15 Stunden eine Abnahme von 40 mg (die Bakterien sind noch am Leben!), aber nach 48 Stunden, wenn die biologischen Untersuchungen ihren Tod zeigen, ist die Phenolkonzentration gleich der Anfangskonzentration und das früher adsorbierte Phenol wird wieder frei. Da in diesem Versuche bei der Erhitzung Eiweiß koaguliert wurde und demgemäß zu befürchten war, daß der morphologische Aufbau der Bakterien gestört wurde, führte ich einen anderen Versuch aus, indem ich 200 ccm Coliaufschwemmnng mit 6 ccm Chloroform versetzte und damit die Bakterien, wie die kulturelle Prüfung ergab, abtötete. Dabei wurde das Eiweiß nicht koaguliert und ich konnte deshalb annehmen, daß der morphologische Aufbau erhalten geblieben war. Gewisse Schwierigkeiten ergaben sich bei diesem Versuche dadurch, daß es auch durch längeres Stehenlassen der abgetöteten Bakterien an der Luft und durch gelindes Erwärmen bis 30 bis 40° — auch im Vakuum — nicht gelingen wollte, die letzten Spuren des Chloroforms zu entfernen.

Tabelle VIII.

30 Platten. 350 ccm Bakterienaufschwemmung (Coli). 17 Kölbchen.

Stunden	6		15		24		48		72	
Anfangskonz. der wässer. Phenol-Bakt.-Suspension	1·069		1·069		1·069		1·069		1·069	
	a	*b*	*a*	*b*	*a*	*b*	*a*	*b*	*a*	*b*
Konzentration des Phenols nach d. Einw.	1·031	1·028	1·027	1·025	1·054	1·026	1·065	1·026		1·025
Unterschied	0·038	0·041	0·042	0·044	0·015	0·043	0·004	0·043		0·044
Abnahme der Konzentration	-0·040	-0·040	-0·040	-0·040	-0·010	-0·040	-0·00	-0·040		-0·040
Zunahme der Konzentration			—	—	+0·030	—	+0·040	—		—

a (Kölbchen) enthielten lebende, der Wirkung des Phenols ausgesetzte Bakterien, *b* früher mit Chloroform abgetötete.

Wie die Tabelle VIII zeigt, hat auch in diesem Falle die Abnahme der Phenolkonzentration durch die mit Chloroform abgetöteten Bakterien nach 6 stündiger Phenoleinwirkung 40 mg erreicht und bleibt die nächsten 72 Stunden über konstant. Die zur Kontrolle lebend der Wirkung des Phenols ausgesetzten Colibazillen adsorbieren zunächst das Phenol; hat

aber die Adsorption nach 15 Stunden ihren Höhepunkt erreicht (40 mg sind adsorbiert) und zeigt die biologische Untersuchung dementsprechend den Tod der Bazillen, so beginnen die durch die Phenolwirkung abgetöteten Colibazillen das früher adsorbierte Phenol wieder abzugeben, und nach 48 Stunden können wir eine Zunahme der Konzentration um 40 mg konstatieren.

Ich gab mir Mühe, diese sonderbare Erscheinung zu erklären und glaubte zuerst, daß die konzentrierten Phenollösungen so weitgehende Veränderungen im Bakterienleibe hervorrufen, daß die Bakterienmembran zerstört wird und Teile des Zellinhaltes in die Lösung austreten. Um die Richtigkeit dieser Vermutung nachzuprüfen, fertigte ich bei weiteren Versuchen bei Öffnung jedes Kölbchens mehrere Präparate an, welche ich mikroskopisch untersuchte. Da aber die Bazillen (besonders Milzbrandbazillen) bei mikroskopischer Betrachtung ganz unverändert erscheinen, auch dann, wenn kulturelle Prüfung den Tod der Bakterien ergibt, kam ich zur Überzeugung, daß die Struktur der Bakterien durch Phenolwirkung, soweit sie bei der Färbung hervortritt, nicht beschädigt wird. Es handelt sich hier meines Erachtens vielmehr um einen chemisch-physikalischen Vorgang, dessen Wirkung durch die Kapazität der Bakterien ergänzt wird. Wir haben oben gesehen, daß beim Eindringen des Phenols in den Bakterienleib die chemisch-physikalischen Verteilungsfaktoren und die Kapazität der Bakterien eine Rolle spielen, bis die Innenphenolkonzentration groß genug wird, um den Tod hervorzubringen. In dem Momente, in dem der Tod eintritt, ist die Kapazität der Bakterien erschöpft. Wie wir aus den von Bojakowski ausgeführten Versuchen wissen, tritt das Phenol in keine feste Verbindung mit dem Bakterienprotoplasma, sondern ist nur labil an dasselbe gebunden (verankert). Ich glaube also annehmen zu dürfen, daß infolge Erschöpfung der Kapazität der Bakterien die chemisch-physikalischen Verteilungsfaktoren durch biologische Momente, die ihrem Wesen nach noch nicht bekannt sind, ihre ausschlaggebende Wirkung einbüßen, und so das Herausdringen des Phenols aus dem Bakterienleibe veranlaßt wird. Daß dies der Fall ist, bestätigen besonders die mit den abgetöteten Bakterien angestellten Versuche. Da die Abtötung dieser Bakterien vor ihrer Behandlung mit Phenol erfolgte, regelt sich hier die Verteilung des Phenols nur nach chemisch-physikalischen Gesetzen, ohne daß biologische Faktoren hineinspielen; eine Kapazität der Bakterien, die erst erschöpft werden muß, kommt hier nicht in Betracht; demnach verbleibt die nach chemisch-physikalischen Gesetzen einmal aufgenommene Phenolmenge im Bakterienleibe und wird bei Beibehaltung der Versuchsbedingungen nicht wieder abgegeben.



Das wesentliche Ergebnis der vorstehend dargelegten Untersuchungen können wir in folgenden Schlußsätzen zusammenfassen:

Der Aufnahmeprozeß des Phenols durch Bakterien erfolgt rasch in den ersten Stunden der Einwirkung (steiler Abfall der Kurve), sehr langsam in den folgenden Stunden.

Die Adsorption erreicht ihren Höhepunkt in dem Augenblick, in dem die Kapazität der Bakterien erschöpft ist.

Eine bestimmte absolute Menge Phenol, sowie ein Minimum des Konzentrationsgrades ist unbedingt erforderlich, um den Tod der Bakterien herbeizuführen.

Eine stärkere Konzentration bei derselben absoluten Menge des Phenols beeinflußt lediglich die Geschwindigkeit des Prozesses.

Der Beginn der Wiedererhöhung der Phenolkonzentration kündigt den Tod der Bakterien an.

Die Wiederabgabe des früher von den Bakterien adsorbierten Phenols erfolgt in dem Maße, daß der ursprüngliche Konzentrationsgrad der Lösung wieder erreicht wird.

Bei Behandlung vorher abgetöteter Bakterien mit Phenollösung wird eine bestimmte Menge des Phenols von den toten Bakterien adsorbiert und nicht wieder abgegeben.

Literatur-Verzeichnis.

1. Robert Koch, Über Desinfektion. *Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* 1881. Bd. I. S. 234.

2. Scheurlen, Die Bedeutung des Molekularzustandes der wassergelösten Desinfektionsmittel für ihre Wirkungswerte. *Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 1896. Bd. XXXVII. S. 74.

3. Scheurlen u. Spiro, Die gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Lösungszustand und Wirkungswert der Desinfektionsmittel. *Münchener med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 44. S. 4.

4. Spiro u. Bruns, Zur Theorie der Desinfektion. *Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 1898. Bd. XLI. S. 355.

5. Reichel, Zur Theorie der Desinfektion. *Biochem. Zeitschr.* 1909. Bd. XXII. S. 149.

6. Herzog u. Betzel, Zur Theorie der Desinfektion. *Chemikerzeitung.* 1909. Nr. 78. S. 713. — Hoppe-Seylers *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 1910. Bd. LXVII. S. 309—313. — *Ebenda.* 1911. Bd. LXXIV. S. 221—242.

7. Reichenbach, Zur Theorie der Desinfektion. *Centralbl. f. Bakteriologie.* Ref. Beiheft. 1910. S. 75.

8. Paul, Birnstein u. Reuss, Beiträge zur Kinetik der Giftwirkung von gelösten Stoffen. *Biochem. Zeitschr.* 1910. Bd. XXIX. S. 202.

9. E. Meyer, *Inaug.-Diss.* Freiburg i/Br. 1911.

10. Küster und Bojakowski, *Desinfektion.* 1912. J. V. H. 7.

[Aus dem hygienischen Institut der Deutschen Universität in Prag.]
(Vorstand: Prof. Dr. O. Bail.)

Untersuchungen über die Wirkungsweise des Schweinerotlauf-Immunserums.[1]

II. Mitteilung.

Von

Privatdozenten Dr. **Wilhelm Spät,**
k. und k. Regimentsarzt.

Vor ungefähr einem Jahre veröffentlichten wir unsere Untersuchungen über die Wirkungsweise des Schweinerotlaufserums, auf Grund deren wir zu der Anschauung gelangten, daß dieses antiaggressive Eigenschaften besitzt. Diese Anschauung wurde von Neufeld[2] in einer Sitzung der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft bekämpft, indem dieser Autor auf Grund von Versuchen von Kandiba und Ungermann die Bakteriotropine für die Wirksamkeit des in Rede stehenden Serums verantwortlich machen zu können glaubte. Trotzdem wir unsere Untersuchungen, da sich deren Resultate zu den allgemein anerkannten Ansichten in einen scharfen Gegensatz stellen, in eingehendster und genauester Weise durchgeführt hatten, fühlten wir uns verpflichtet, auf die Angaben Neufelds hin, dieselben wieder aufzunehmen und nachzuprüfen.

Wir hielten es immerhin für möglich, daß die spezifischen Erschöpfungsversuche, in denen wir ein bedeutendes Beweismoment gegen die bestehenden Anschauungen erblickten, bei Verwendung anderer Stämme

[1] Ausgeführt mit Unterstützung des k. k. Ackerbauministeriums in Wien.

[2] *Berliner klin. Wochenschrift.* 1912. Nr. 4. Sitzungsbericht der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft vom 21. November 1911.



zu abweichenden Resultaten führen könnten. Aus diesem Grunde wandten wir uns an Hrn. Prof. Neufeld mit der Bitte um Überlassung des zu seinen Versuchen verwendeten Stammes, der uns auch in bereitwilligster Weise übersendet wurde. Zu unserem größten Erstaunen zeigte dieser Stamm eine außerordentlich geringe Virulenz, indem 0·01 ccm einer 24 stündigen Bouillonkultur eine Maus erst in einer Woche tötete. Wir müssen noch ausdrücklich darauf hinweisen, daß diese geringe Virulenz nicht etwa eine momentane war, sondern bereits zur Zeit der von Neufeld und Kandiba vorgenommenen Untersuchungen bestand. Denn in der ausführlichen Mitteilung[1] finden wir, daß die Kontrollmäuse (Tabelle V) bei intraperitonealer Infektion erst nach 4 bis 6 Tagen zugrunde gingen.

Es braucht kaum betont zu werden, daß ein solcher Stamm zur theoretischen Prüfung der Schutzwirkung eines Immunserums vollkommen ungeeignet ist, wir verzichteten daher auf denselben und führten unsere weiteren Untersuchungen mit einem frischen Stamm durch, der von der Serumanstalt Dr. Schreiber in Landsberg stammt, und durch fortgesetzte Tierpassagen die höchstmögliche Virulenz erhalten hatte. Erst nach dem Ergebnis der Virulenzprüfung des Neufeldschen Stammes konnten wir uns die Differenzen zwischen den Angaben Neufelds und den unsrigen erklären, namentlich aber die Angaben, wonach dieser Stamm so leicht der Phagozytose zugänglich wäre, und auf Grund deren Neufeld und Kandiba zu dem Schlusse gelangt waren, daß die Tropine die Träger der Schutzkraft des Rotlaufimmunserums wären. Neufeld und Kandiba konnten daher in ihren Untersuchungen auch bei Kontrolltieren eine starke Phagozytose beobachten, zeigten aber bei der Beurteilung der Befunde eine merkwürdige Inkonsequenz, indem sie die Phagozytose der passiv immunisierten Tiere als eine spezifische Einwirkung des Immunserums betrachteten, diejenige der Kontrolltiere dagegen auf die geringe Virulenz der Schweinerotlaufbazillen zurückführen. Sie sagen wörtlich: „Die Tatsache, daß überhaupt eine lebhafte Phagozytose bei den Kontrolltieren eintritt, ist dagegen wohl nicht überraschend, da unsere Rotlaufstämme für Mäuse auch nicht annähernd die hohe Virulenz besitzen, wie z. B. viele Streptokokken- oder Pneumokokkenkulturen."

Es fragt sich nur, warum Neufeld und Kandiba einen solchen Stamm zur Prüfung der Wirkungsweise und der Schutzkraft des Immunserums verwendet haben, zu denen ja ausschließlich infektiöse Stämme geeignet sind. Schon in diesem Momente müssen wir einen Kardinalfehler erblicken, der die Resultate der genannten Autoren auf falsche

[1] Neufeld und Kandiba, Beitrag zur Kenntnis der „antiaggressiven Sera". *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* 1912. Bd. XL.



Bahnen lenken und ihnen jede Beweiskraft nehmen mußte. Allerdings sind Neufeld und Kandiba der irrigen Ansicht, daß „eine maximale Virulenz, d. h. eine tödliche Wirkung der Kultur in Verdünnungen, die etwa bis zur Grenze des Keimgehaltes gehen, bei Rotlauf wenigstens Mäusen gegenüber wohl nicht bekannt ist.“ Demgegenüber müssen wir hervorheben, daß wir von vornherein auf eine hohe Virulenz der zu verwendenden Kultur das größte Gewicht legten, und durch zahlreiche Tierpassagen tatsächlich erreichen konnten. Dies geht aus nachstehender Virulenzbestimmung unseres Rotlaufstammes hervor.

Virulenzbestimmung des Stammes.

Maus	I	erhält	0·1 ccm	Kultur	intraperitoneal,	stirbt	nach		24	Std.
„	II	„	0·01 ccm	„	„	„	„		30	„
„	III	„	0·001 ccm	„	„	„	„		36	„
„	IV	„	0·0001 ccm	„	„	„	„	weniger als	48	„
„	V	„	0·00001 ccm	„	„	„	„		48	„
„	VI	„	0·000001 ccm	„	„	„	„		48	„

Wie wir sehen, tötet unser Stamm bei intraperitonealer Infektion schon in Mengen von 0·000001 ccm Bouillonkultur eine Maus in 48 Stunden, während der Stamm von Neufeld und Kandiba, wie aus der Tabelle V ihrer Arbeit ersichtlich ist, in der Menge von 0·025 ccm, also in der über 25000 mal größeren Dosis, die Maus bei dem gleichen Applikationsmodus erst in 4 bzw. 6 Tagen töten. Jeder Experimentator, der Millionstel-Verdünnungen angelegt hat, wird — namentlich in Anbetracht des gewiß nicht üppigen Wachstums der Rotlaufbazillen — zugeben müssen, daß wir uns in Wirklichkeit bis zur Grenze des Keimgehalts genährt haben. Diese Tatsache zeigt demnach die Haltlosigkeit der Ansicht von Neufeld und Kandiba.

Wir haben in unserer ersten Mitteilung[1] unter anderem über Absorptionsversuche berichtet, aus denen regelmäßig hervorging, daß das mit großen Bakterienmassen behandelte Schweinerotlaufimmunserum wohl die komplementbindende Fähigkeit einbüßt, hierbei aber die Schutzkraft im ungeschwächten Maße beibehält, daß also nach völliger Absorption des „Immunkörpers“ die Wirksamkeit des Serums intakt bleibt. Wir haben diesen Befunden eine große Bedeutung beimessen müssen, weil sie die Möglichkeit sowohl einer bakteriziden als auch der opsonischen bzw. bakteriotropen Wirkung des Serums ausschließen, da bekanntlich letztere Sera nach Erschöpfung der Immunkörper mit homologen Bakterien auch ihr schützendes Vermögen verlieren. Wir haben aber in unseren Ver-

[1] Über die Wirkungsweise des Schweinerotlaufserums. *Diese Zeitschr.* Bd. LXIX.



suchen eine völlige Absorption im Sinne einer Abnahme der Schutzkraft, wie wir uns dort ausdrückten: „Trotz extremster Versuchsbedingungen“ nicht finden können. Dieser Passus wird von Neufeld und Kandiba angezweifelt; sie meinen: „In einem wichtigen Punkte sind die Versuchsbedingungen anscheinend nicht optimal gewesen; soweit sich ersehen läßt, wurden die Versuche mit konzentriertem Serum ausgeführt, die Absorption erfolgt aber bekanntlich aus verdünnten Sera viel leichter.“

Darauf müssen wir auf unsere Arbeit hinweisen (S. 5 „Erschöpfungsversuche“), aus denen man ersehen kann, daß wir nicht mit konzentriertem Serum gearbeitet haben. Denn es heißt dort wörtlich: „0·25 ccm Immunserum wurden mit dem abgetöteten (1 Stunde bei 60°) Bakteriensatz einer gut gewachsenen Kolleschen Schale versetzt, mehrere Stunden bei 37° gehalten, nach dem Abzentrifugieren abermals mit dem Satz einer zweiten Kolleschen Schale behandelt. Die Bakterienmassen werden durch Zentrifugieren entfernt.“ — Wer jemals solche Versuche gemacht hat, wird wissen, daß man 0·25 ccm im konzentrierten Zustande nicht mit den Bakterienmassen zwei Kolleschen Schalen, und zwar zweimal, behandeln kann, da man selbst nach schärfstem Zentrifugieren nicht so viel Serum abgießen kann, um damit 4 Tiere injizieren zu können. Wir halten es nicht für notwendig, Einzelheiten, die eine technische Notwendigkeit sind und daher stillschweigend als selbstverständlich angesehen werden müssen, besonders hervorzuheben und zu beschreiben, und wir können deshalb nicht begreifen, wie Neufeld und Kandiba nur an die Möglichkeit denken durften, daß solche Versuche mit konzentriertem Serum durchführbar waren.

Soweit bezüglich der Technik. Aber auch in sachlicher Hinsicht lassen Neufeld und Kandiba längst bekannte und allgemein anerkannte Tatsachen außer acht, welche unsere Befunde im richtigen Lichte erscheinen lassen. Denn es muß ja diesen Autoren bekannt sein, daß Sera mit Rezeptorencharakter sich auch in konzentriertem Zustande sehr wohl erschöpfen lassen, und zwar sehr leicht, d. h. schon mit geringen Mengen homologer Bakterien, daß nach einer einmaligen Behandlung oft schon $^{9}/_{10}$ des Immunkörpergehaltes entzogen wird. Es genügen bei einer spezifischen Absorption deshalb geringe Bakterienmengen, weil in diesem Falle nach Ehrlich Atomgruppen von maximaler chemischer Avidität aufeinander einwirken. Der übrige Rest von Immunkörpern läßt sich ja in der Tat nur schwer beseitigen, aber wir legten kein Gewicht auf eine vollständige Erschöpfung, indem wir nur eine Abnahme der Schutzkraft nachzuweisen suchten. Wenn wir nun zur Erschöpfung von 0·25 ccm Rotlaufserum trotzdem den Satz von 500 bis 600 ccm Bouillonkultur oder einige Kollesche Schalen benutzten, so können, zumal die gewöhnlichen



Antikörper vollkommen geschwunden, unsere Versuchsbedingungen als optimal angesehen werden.

Im übrigen ist von gelungenen Erschöpfungsversuchen von Neufeld und Kandiba nur in der vorläufigen Mitteilung im Sitzungsberichte der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft die Rede — ohne nähere Angaben. Wir erwarteten genauere Protokolle in der ausführlichen Publikation. Solche Versuche finden wir auch hier nicht, und nur in einer Fußnote werden die Versuche Ungermanns erwähnt. Wir wissen daher nicht, ob solche Absorptionsversuche in vitro oder auch im Tierversuch durch Nachweis der Abnahme der Schutzwirkung ausgeführt wurden; nur letztere besitzen naturgemäß eine Beweiskraft.

Die Autoren meinen ferner, daß negative Ergebnisse bei Absorptionsversuchen nur mit der größten Vorsicht aufzunehmen wären, da die quantitativen Methoden zur Wertbestimmung antiinfektiöser Sera nicht sehr genau seien. Wir müssen aber darauf hinweisen, daß wir in unseren sehr zahlreichen Versuchen bei der Auswertung der absorbierten Sera mehrere absteigende Dosen bis zur untersten Grenze des Titers der unbehandelten Sera den Tieren injizierten, und niemals auch nur die geringste Abnahme der Schutzwirkung, wohl aber in den meisten Fällen eine gesteigerte Wirkung der erschöpften Sera gegenüber den nativen, konstatieren konnten. Wir können demnach, entgegen der Behauptung von Neufeld und Kandiba, mit der größten Sicherheit behaupten, daß durch die wiederholten Absorptionen trotz extremster Versuchsbedingungen die schützenden Sera nichts an ihrer Wirksamkeit eingebüßt haben.

Bevor wir die Versuche anführen, die im Anschluß an die Mitteilung von Neufeld und Kandiba gemacht wurden, wollen wir die Gesichtspunkte erörtern, die uns sowohl bei der ersten, wie bei der gegenwärtigen Arbeit geleitet haben. Über die Wirkungsweise des Rotlaufimmunserums lagen bis jetzt die widersprechendsten Ansichten vor. Nach experimenteller Bearbeitung aller in Betracht kommenden Möglichkeiten gewannen wir die Überzeugung, daß es sich bei unserem Serum um antiagressive Eigenschaften handelt. Wir trachteten nun in erster Linie den Nachweis zu erbringen, daß die antitoxische, bakterizide, opsonische bzw. bakteriotrope Wirkung ausgeschlossen werden kann. Dieser negative Nachweis ist nun ganz unzweideutig gelungen. Die diesbezüglichen Untersuchungen haben gezeigt, daß die erschöpften Sera, d. h. solche, die nach der Behandlung mit den homologen Bakterien ihre Immunkörper vollständig verloren haben (nachgewiesen durch den Verlust der komplementbindenden Fähigkeit), ihre Schutzkraft im Tierversuche ungeschwächt beibehielten. Hierdurch unterscheidet sich unser Serum prinzipiell von den als bakterizid erkannten, welch letztere durch spezifische Absorption ihre Wirksamkeit

einbüßen. Es sei ferner darauf hingewiesen, daß dieses Ergebnis der Erschöpfungsversuche auch gegen die bakteriotrope Bedeutung des Serums spricht, da auch diese Immunstoffe durch Absorption aus dem Serum beseitigt werden. Wir können nun die positiven Absorptionsversuche Neufelds und Kandibas bzw. Ungermanns nicht beurteilen, weil sie, wie bereits gesagt, nicht ausführlich veröffentlicht, sondern bloß erwähnt wurden. Was die opsonischen bzw. bakteriotropen Versuche dieser Autoren betrifft, so müssen wir ausdrücklich betonen, daß wir nie an deren Richtigkeit gezweifelt haben. Doch sind diese Phagozytoseversuche unseres Erachtens für die Bedeutung der Tropine als Träger der Schutzkraft keineswegs beweisend. Im großen und ganzen stimmen unsere Befunde mit denen von Neufeld und Kandiba vollständig überein: Sowohl unsere Versuche, wie die von Neufeld und Kandiba haben ergeben, daß auch normale Kontrollsera phagozytosefördernd wirken. Wenn Neufeld und Kandiba bei den Rotlaufseris auch eine in stärkeren Verdünnungen hervortretende Phagozytose gefunden haben, so spricht gerade dieser Befund gegen die Bedeutung der Tropine. Wäre dies der Fall, so müßte das Serum noch in solchen niedrigsten Verdünnungen im Tierversuche wirksam sein, was wir niemals konstatieren konnten. Aus diesem Grunde sind wir in unseren Phagozytoseversuchen nie unter die Verdünnung von 0·001 ccm heruntergegangen; bis zu dieser Verdünnung zeigten aber die Immunsera und Kontrollsera den gleichen Effekt. Wäre übrigens die Phagozytose das schützende Prinzip, so müßte das normale Pferdeserum wenigstens in den höheren Dosen vor Schweinerotlauf schützen.

Neufeld und Kandiba wollen auch merkwürdigerweise eine gewisse Schutzkraft beim normalen Pferdeserum annehmen. Aus ihren Versuchsprotokollen geht aber das Gegenteil hervor (Tabelle VI), da kein einziges Tier die Kontrollen überlebt. Wenn man in diesem Protokoll die Virulenz als konstant ansieht, müßte die Menge von 0·01 ccm dieselbe Schutzkraft besitzen, wie 1 ccm normalen Pferdeserums. (Tier Nr. 1 und 5.)[1]

[1] Wir wollen hier aufmerksam machen, daß in der Arbeit von Neufeld und Kandiba einzelne Sätze und Satzteile unserer Arbeit aus dem Zusammenhang in einer Weise herausgegriffen sind, wodurch der richtige Gedankengang verzerrt erscheint. In meritorischer Beziehung sei noch bemerkt: Die genannten Autoren beanstanden unsere Ansicht, daß die Erforschung der Wirkungsweise des Rotlaufimmunserums neben dem theoretischen auch ein praktisches Interesse haben würde, da sie zu einer rationellen Ausgestaltung des Immunisierungsverfahrens führen könnte. Wir bleiben auch jetzt bei dieser selbstverständlichen Meinung. Weiter wird die ganze antiaggressive Richtung in Bausch und Bogen abgeurteilt und behauptet, „ebensowenig ist aus den analogen Untersuchungen über Milzbrand bisher eine neue Methode der Serumgewinnung oder Schutzimpfung in der Praxis hervor-

Wie wir weiter unten sehen werden, haben wir in einer Reihe von Tierversuchen die günstigsten Bedingungen für die Phagozytose geschaffen, ohne dadurch den geringsten Schutz den infizierten Tieren gewähren zu können.

Im nachfolgenden führen wir zur Stütze unserer Anschauung über die Wirkungsweise des Rotlaufimmunserums eine Reihe neuer Versuche an. Dieselben umfassen Erschöpfungsversuche in vitro und im Tierkörper, welche die Rolle der gewöhnlichen Immunkörper beim Mechanismus der Schutzwirkung unseres Serums völlig ausschließen. Im Anschlusse daran haben wir bakterizide Plattenversuche mit dem Rotlaufserum und in Kombination mit den Leukozyten der für Schweinerotlauf empfänglichen Tiere ausgeführt. Zum Schlusse wird die Frage der Bedeutung der Phagozytose bzw. der Tropine als Abwehrmittel gegen Schweinerotlauf einer eingehenden experimentellen Prüfung unterzogen.

Erschöpfungsversuche.

a) In vitro. Komplementbindungsversuche.

1 ccm Schweinerotlaufimmunserum[1], 5 fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, wurde mit dem Bakteriensatz von 100 ccm einer 24 stündigen Bouillonkultur versetzt, über Nacht im Eisschrank, dann 1 Stunde bei Zimmertemperatur gehalten und zentrifugiert. Mit dem klaren Abguß und dem unbehandelten Serum wurde der Komplementbindungsversuch ausgeführt. Als Antigen diente der durch Zentrifugieren gewonnene Bakteriensatz von 10 ccm Bouillonkultur, welcher in 1 ccm physiologischer Kochsalz-

---

gegangen". Das Gegenteil davon ist richtig, denn durch die Aggressinimmunisierung kann beim Milzbrand eine Schutzwirkung erreicht werden, wie sie bis jetzt durch keine andere Methode auch nur annähernd erreicht werden konnte. Dies scheint auch den Autoren bekannt zu sein, doch versuchen sie den Wert der Methode durch folgende Bemerkung herabzusetzen: „... und wenn sie in gewissen Fällen besseren Erfolg hatten, als z. B. die Immunisierung mit abgetöteten Bakterien, so ist ein solcher Erfolg auch von einem anderen Standpunkte, als von dem der Aggressintheorie zu erklären. Man darf auch nur darauf hinweisen, daß manche unserer besten Sera, z. B. das Rinderpestserum, sich leicht hochwertig herstellen und zu Heil- und Schutzversuchen mit größtem Erfolg gebrauchen lassen, ohne daß wir über ihre Wirkungsweise einen bestimmten Anhaltspunkt hätten." Diese Logik ist uns nicht einleuchtend, denn sie bedeutet so viel als: statt die einzig plausible Erklärung im antiaggressiven Sinne zu akzeptieren, ziehen Neufeld und Kandiba den wissenschaftlich unfruchtbaren Standpunkt: Nescio vor.

[1] Dasselbe stammte, wie früher, aus der Serumanstalt des Hrn. Dr. Schreiber in Landsberg, und wir erlauben uns, auch an dieser Stelle für die bereitwillige Übersendung des Serums unseren verbindlichsten Dank auszudrücken.



lösung aufgeschwemmt wurde. (Komplementmenge 0·05 bis 0·07 ccm, jedesmal in einem Vorversuche ermittelt; 1 ccm einer 5 prozent. Aufschwemmung von Hammelerythrozyten, mit der 3 fach lösenden Dosis sensibilisiert.)

a) Unbehandeltes Serum.

0·5 ccm	Bazillenemulsion	+ 0·2 ccm	natives Immunserum,	vollständ. Hemmung.
0·5 „	„	+ 0·1 „	„ „	„ „
0·5 „	„	+ 0·05 „	„ „	„ „
0·5 „	„	+ 0·01 „	„ „	starke Lösung.

b) Erschöpftes Serum.

0·5 ccm	Bazillenemulsion	+ 0·2 ccm	erschöpftes Serum,	komplette Lösung.
0·5 „	„	+ 0·1 „	„ „	„ „
0·5 „	„	+ 0·05 „	„ „	„ „
0·5 „	„	+ 0·01 „	„ „	„ „

0·5 ccm	Bazillenemulsion,	komplette Lösung.
0·2 „	natives Serum,	„ „
0·2 „	erschöpftes Serum,	„ „

Gleichzeitig wurden die zur Behandlung verwendeten Bakterienmassen untersucht, um zu sehen, ob eine Sensibilisierung derselben eingetreten ist.

a) Bazillenemulsion der I. Erschöpfung.

0·5 ccm	Bazililenemulsion,	vollständige Hemmung.
0·25 „	„	„ „
0·1 „	„	„ „
0·05 „	„	fast kompl. Lösung.
0·01 „	„	komplette Lösung.

b) Bazillenemulsion der II. Erschöpfung.

0·5 ccm	Bazillenemulsion,	vollständige Hemmung.
0·25 „	„	teilweise Lösung.
0·1 „	„	komplette Lösung.
0·05 „	„	„ „
0·01 „	„	„ „

c) Unbehandelte Bazillenemulsion.

0·5 ccm	Bazillenemulsion,	komplette Lösung.
0·25 „	„	„ „
0·1 „	„	„ „
0·05 „	„	„ „
0·01 „	„	„ „

Durch zweimalige Behandlung wurden daher die „Immunkörper“ vollständig absorbiert.

Die Schutzkraft solcher Sera war jedoch, wie die diesbezüglichen Tierversuche zeigen, vollkommen erhalten, ja wie wir sowohl in den früheren



Versuchen der ersten Mitteilung und in den späteren uns überzeugen konnten, vielfach eine viel größere. Die Ursache dieser erhöhten Schutzkraft, die wir in der ersten Mitteilung nur vermutsweise ausgesprochen haben, konnten wir jetzt experimentell feststellen.

b) **Tierversuche mit erschöpftem Serum.**

Versuch I.

a) 0·5 ccm Schweinerotlaufimmunserum, 5 fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, werden mit dem Satz von 300 ccm einer 24 stündigen Schweinerotlaufbouillonkultur 3 mal erschöpft. Nach der 3. Behandlung wird die klare Serumverdünnung den Tieren subkutan injiziert.

b) 0·5 ccm Rotlaufserum, 5 fach verdünnt, werden 3 mal mit dem Satz einer Kolleschen Schale von Typhusbazillen erschöpft.

c) Die Tiere dieser Reihe erhalten unbehandeltes Rotlaufserum. Gleich nach der Injektion des Serums werden die Tiere mit 0·1 ccm einer 24stündigen Bouillonkultur injiziert.

Versuch I.

a) Spezifische Absorption mit Schweinerotlaufbazillen.

Maus	I	erhält	0·1	ccm Serum,	bleibt am Leben.
„	II	„	0·05	„ „	„ „ „
„	III	„	0·01	„ „	„ „ „
„	IV	„	0·005	„ „	stirbt nach $5^1/_2$ Tagen.

b) Unspezifische Erschöpfung mit Typhusbazillen.

Maus	I	erhält	0·1	ccm Serum,	bleibt am Leben.
„	II	„	0·05	„ „	„ „ „
„	III	„	0·01	„ „	„ „ „
„	IV	„	0·005	„ „	stirbt nach 4 Tagen.

c) Natives, unbehandeltes Serum.

Maus	I	erhält	0·1	ccm Serum,	bleibt am Leben.
„	II	„	0·05	„ „	„ „ „
„	III	„	0·01	„ „	„ „ „
„	IV	„	0·005	„ „	stirbt nach $3^1/_2$ Tagen.

Kontrollen: Maus I 0·1 Kultur + 0·1 normales Pferdeserum.
„ II 0·1 „ ohne Serum.

Beide Tiere sterben nach 2 Tagen.

Versuch II.

Die gleichen Serummengen werden in gleicher Weise wie im Versuch I behandelt; zur unspezifischen Behandlung werden statt Typhus- Cholerabazillen genommen.



a) Spezifische Absorption.

Maus	I	erhält	0·1 ccm	Serum,	bleibt am Leben.
„	II	„	0·05 „	„	„ „ „
„	III	„	0·02 „	„	„ „ „

b) Unspezifische Absorption mit Cholera.

Maus	I	erhält	0·1 ccm	Serum,	stirbt nach 17 Tagen.
„	II	„	0·05 „	„	„ „ 4 „
„	III	„	0·02 „	„	„ „ 4 „

c) Natives Serum.

Maus	I	erhält	0·1 ccm	Serum,	bleibt am Leben.
„	II	„	0·05 „	„	„ „ „
„	III	„	0·02 „	„	stirbt nach 3 Wochen.

Kontrollen: Maus I 0·1 Kultur + 0·1 normales Pferdeserum.
„ II 0·1 „ ohne Serum.

Beide Tiere sterben nach 2 Tagen.

Versuch III.

Behandlung des Rotlaufimmunserums wie oben, Infektion mit 0·15 ccm Kultur.

a) Spezifische Schweinerotlaufabsorption.

Maus	I	erhält	0·1 ccm	Serum,	stirbt nach 19 Tagen.
„	II	„	0·05 „	„	bleibt am Leben.
„	III	„	0·02 „	„	„ „ „

b) Unspezifische Absorption mit Cholerabazillen.

Maus	I	erhält	0·1 ccm	Serum,	stirbt nach 7 Tagen.
„	II	„	0·05 „	„	„ „ 4 „
„	III	„	0·02 „	„	„ „ 7 „

c) Unbehandeltes Rotlaufimmunserum.

Maus	I	erhält	0·1 ccm	Serum,	stirbt nach 18 Tagen.
„	II	„	0·5 „	„	„ „ 19 „
„	III	„	0·02 „	„	„ „ 5 „

Kontrollen: Maus I 0·15 ccm Kultur + 0·1 ccm Streptokokkenantiserum vom Pferde.
„ II 0·15 ccm Kultur ohne Serum.

Beide nach 2 Tagen tot.

Versuch IV

mit einem älteren, bereits abgeschwächten Serum.

Absorption des Rotlaufserums wie in den früheren Versuchen, Infektion mit 0·1 ccm Bouillonkultur.

a) Spezifische Absorption mit Schweinerotlaufbazillen.

Maus I	erhält	0·2 ccm	des erschöpften Serums,	bleibt am Leben.
„ II	„	0·1	„ „ „ „	stirbt nach 19 Tagen.
„ III	„	0·05	„ „ „ „	„ „ 13 „

b) Unspezifische Absorption mit Cholerabazillen.

Maus I	erhält	0·2 ccm	des erschöpften Serums,	stirbt nach 4 Tagen.
„ II	„	0·1	„ „ „ „	„ „ 4 „
„ III	„	0·05	„ „ „ „	„ „ 5 „

c) Unbehandeltes, natives Rotlaufimmunserum.

Maus I	erhält	0·2 ccm	Serum,	bleibt am Leben.
„ II	„	0·1	„ „	stirbt nach 18 Tagen.
„ III	„	0·05	„ „	„ „ 12 „

Kontrollen: Maus I erhält 0·2 ccm Streptokokkenantiserum vom Pferde + 0·1 ccm Bouillonkultur; Maus II erhält nur 0·1 ccm ohne Serum.

Beide Tiere sterben nach 2 Tagen.

Wir sehen aus den angeführten Erschöpfungsversuchen vor allem, daß das Schweinerotlaufimmunserum nach wiederholter Behandlung mit großen Bakterienmengen wohl seine komplementbindende Fähigkeit verloren, das schützende Vermögen beibehalten hat, und zwar mindestens im gleichen Maße wie das native Immunserum. Meistens war aber die Schutzwirkung der absorbierten Sera dem nativen gegenüber erhöht. Wir betonen hier nochmals, daß wir die Sera bis an die unterste Grenze der Wirksamkeit austitriert haben. Entgegen der Behauptung von Neufeld und Kandiba rechtfertigen daher unsere negativen Ergebnisse der Absorptionsversuche die von uns gezogenen Schlüsse.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen die als Kontrollen aufgenommenen Versuche mit der unspezifischen Absorption. Noch vor der Veröffentlichung Neufelds und Kandibas haben wir an die Möglichkeit der Abnahme der Schutzkraft der absorbierten Sera gedacht und eine solche tatsächlich einmal gefunden.

Wir überzeugten uns aber dadurch, daß wir in einigen Versuchen auch Typhusbazillen als Absorbens benützten, daß diese Abnahme als eine rein physikalische, also unspezifische Erscheinung zu deuten ist. Wir haben in den oben angeführten Versuchen daher Cholerabazillen hinzugewählt, weil wir aus anderseitigen Untersuchungen die Erfahrung gemacht haben, daß diese zur Absorption viel besser geeignet sind. In der Tat sehen wir, daß die mit Cholerabazillen absorbierten Rotlaufsera einen viel schwächeren Schutz gewähren, indem die betreffenden Tiere nur um einige wenige Tage die Kontrolltiere überleben. Diese Resultate sind in zwei-



facher Beziehung bemerkenswert. Erstens zeigten sie, daß — entgegen der Behauptung von Neufeld und Kandiba — nach der Absorption die Serumprüfung deutliche Ausschläge gibt; in zweiter Linie wären diese Ergebnisse vielleicht geeignet, auf die positiven Absorptionsversuche der genannten Autoren ein Licht zu werfen. Es ist immerhin möglich, daß positive Ergebnisse ihrer Versuche durch eine unspezifische Absorption zu erklären sind.

Noch einen Umstand möchten wir an dieser Stelle besonders hervorheben, der zwar nicht die Frage der Absorption berührt, aber für die Frage der Wirkung des Rotlaufimmunserums von großer Bedeutung zu sein scheint. Wir sehen in einigen Versuchen, daß die mit nativem oder erschöpftem Serum behandelten Tiere nach 18, 19 Tagen usw. sterben. Wir haben ferner auch die überlebenden Tiere weiter beobachtet und gefunden — was bereits Marx gelegentlich der Auswertung des Rotlaufserums konstatieren konnte —, daß dieselben nach längerer Zeit, nach 5, 6 oder 8 Wochen, zugrunde gehen. Alle diese Tiere wurden obduziert, und im Herzblut fanden wir mikroskopisch und kulturell Reinkulturen von Schweinerotlaufbazillen.

Wie sind diese Verhältnisse zu erklären?

Neufeld und Kandiba haben die Tiere nach Verlauf verschiedener Zeit — soweit aus den Protokollen zu ersehen ist — spätestens nach 48 Stunden getötet und untersucht. Sie fanden schon nach 36 und 48, ja sogar schon nach 10 Stunden keine Bazillen mehr. Wären diese Befunde richtig, d. h. wären die Bazillen nach Neufeld und Kandiba unter dem Einflusse der Tropine phagozytiert und abgetötet, so wäre der Tod der Tiere nach mehreren Wochen unverständlich. Nach der antiaggressiven Vorstellung ist dagegen diese Tatsache ohne weiteres klar: Das Rotlaufserum enthält keine bakterienfeindliche Substanzen und paralysiert lediglich die Angriffstoffe der Bakterien, welche gegen die natürlichen Abwehrstoffe des Organismus gerichtet sind. Verschwinden bei der passiven Immunisierung — wie in den obigen Versuchen — nach einer gewissen Zeit die letzten Reste des einverleibten Immunserums, so werden die Bakterien wieder Herren der Situation, und vollbringen — jetzt unbehindert — ihr vernichtendes Werk.

Diese Absorptionsversuche stellen somit nicht allein ein negatives Beweismaterial dar, indem sie die bakterizide oder bakteriotrope Wirkungsweise des Rotlaufimmunserums ausschließen, sondern sind auch als Stützen für die antiaggressive Eigenschaft desselben anzusehen.

Wir haben schon vielfach die Tatsache hervorgehoben, daß die absorbierten Immunsera gewöhnlich sogar einen höheren Schutz gewähren

als die nativen, und haben schon in der ersten Mitteilung die Vermutung ausgesprochen, daß während der Absorption des Serums gewisse Substanzen des Bakterienleibes in dasselbe in Lösung übergehen, welche die Wirksamkeit erhöhen. Wir stellen uns also vor, daß durch die Aufnahme dieser Substanzen das Serum zugleich einen Bakterienextrakt vorstellt, welcher seinerseits eine Art aktiver Immunisierung bildet. Wir haben nun diese Frage durch nachstehenden Versuch experimentell zu lösen versucht. Wir stellten uns einen solchen Extrakt auf die Weise dar, daß wir 100 ccm einer Bouillonkultur zentrifugierten, den Satz in 2 ccm NaCl aufschwemmten und $2^1/_2$ Stunden bei 65° digerieren ließen. Die Aufschwemmung blieb noch über Nacht stehen und wurde dann zentrifugiert. Der klare Abguß wurde als „Extrakt" verwendet.

Maus I	erhielt	0·1 ccm	Rotlaufimmunserums	subkutan.	
„ II	„	0·1 „	„	+ 0·2 ccm	Extrakt.
„ III	„	0·1 „	„	+ 0·2 „	tote Bazillen.

(Der zentrifugierte Satz von 20 ccm Bouillonkultur wird in 0·5 ccm NaCl aufgeschwemmt und $^1/_2$ Stunde bei 65° gehalten.)

Maus IV	erhielt	0·1 ccm	normalen Pferdeserums	+ 0·2 ccm	Extrakt.
„ V	„	0·1 „	„ „	+ 0·2 „	tote Bazillen.

Nach 6 Tagen werden alle Tiere und eine Kontrollmaus mit 0·1 ccm Bouillonkultur subkutan infiziert.

Maus I	stirbt	nach	2	Tagen.
„ II	„	„	$5^1/_2$	„
„ III	„	„	4	„
„ IV	„	„	3	„
„ V	„	„	2	„

Die Kontrollmaus stirbt nach 2 Tagen.

Wir entnehmen aus diesem Versuche, daß nach etwa 6 Tagen der Einfluß des Immunserums nicht mehr nachweisbar ist; offenbar ist das einverleibte Immunserum bereits zum größten Teil ausgeschieden. Die Maus, welche neben Immunserum noch Extrakt erhalten hatte, überlebt alle übrigen Tiere. Der Zusatz von toten Bazillen scheint eine etwas schwächere Wirkung auszuüben.

Dieser Versuch bestätigt unsere Vermutung. Er kann aber auch als Fingerzeig für Maßnahmen gelten, die in einem infizierten Stande zu ergreifen wären. Durch wiederholte, kombinierte Impfungen mit Immunserum und Extrakten wäre ein momentaner passiver und möglicherweise auch ein aktiver Schutz zu erreichen, welch letzterer den Vorteil absoluter Gefahrlosigkeit besitzen würde. Weitere Versuche in dieser Richtung, vielleicht mit stärkeren Extrakten und großen Dosen derselben, wären noch erwünscht.

Bakterizide Plattenversuche.

In den folgenden Versuchen prüften wir die Wirkung des Schweinerotlaufimmunserums in vitro; im Anschlusse daran wurde auch der Einfluß der Leukozyten auf die Rotlaufbazillen studiert. Die in der ersten Mitteilung niedergelegten Befunde haben gezeigt, daß das Rotlaufimmunserum im Reagensglas völlig wirkungslos war, daß dagegen die Leukozyten der von Natur immunen Tiere ein starkes keimtötendes Vermögen besitzen. Die weißen Blutkörperchen der Maus, welche für Schweinerotlauf sehr empfänglich ist, zeigten in einem Versuche nur eine geringe bakterizide Kraft. Diese Versuche wurden jetzt ergänzt und erweitert und zwar mit Mäuse- und Taubenleukozyten sowie unter Mitwirkung von Immunserum. Zur Gewinnung von Mäuseleukozyten wurde einer Reihe von Mäusen je 1 ccm steriler Bouillon intraperitoneal injiziert. Nach etwa 15 Stunden wurden die Tiere verblutet, die Bauchhöhle mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült, die Spülflüssigkeit zentrifugiert und der Leukozytensatz gewaschen. Die Spülflüssigkeit von fünf Mäusen lieferte Leukozyten für ein Röhrchen (ungefähr 0·1 grm). Die Leukozyten der Taube wurden in gleicher Weise durch Vorbehandlung mit Aleuronatbrei gewonnen. Die Leukozyten wurden in den aus den einzelnen Versuchen ersichtlichen Serummengen bzw. Mischungen aufgeschwemmt. Für die Einsaat wurde von einer 24stündigen Bouillonkultur 1 bis 2 Tropfen in ungefähr 5 ccm steriler Bouillon zugesetzt, gut durchmischt und hiervon je 1 Tropfen für ein Röhrchen genommen. Zur Feststellung der „Einsaat"-Menge wurde ein auf 45° abgekühlter Agar in gleicher Weise mit einem Tropfen beschickt und zur Platte gegossen. Zur Begünstigung des Wachstums wurde dem Agar 1 ccm Serum zugesetzt. Die übrigen Röhrchen wurden 5 Stunden im Brutschrank gehalten und oft geschüttelt. Dann wurden sie nach Zusatz von je 1 ccm Serum mit Agar überschüttet und zur Platte gegossen. Die Zählung der aufgegangenen Kolonien erfolgte nach 16 bis 18 Stunden.

Versuch I (mit Mäuseleukozyten).

1. Mäuseserum 0·25 ccm	80 000
2. „ 0·25 „ + 0·01 ccm Rotlaufimmunserum	60 000
3. „ 0·25 „ + 0·01 „ „ + Leukozyten	6 000
4. „ 0·25 „ + Leukozyten	15 000
Einsaat	18 000

Versuch II (mit Taubenleukozyten).

1. Taubenserum 0·3 ccm	60 000
2. „ 0·3 „ + 0·01 ccm Rotlaufserum	60 000
3. „ 0·3 „ + 0·01 „ „ + Leukozyten	500
4. „ 0·3 „ + Leukozyten	5 000
Einsaat	40 000



Versuch III (mit Taubenleukozyten).

1. Taubenserum 0·3 ccm	. . . .	50 000
2. „	0·3 „ + 0·01 ccm Rotlaufserum	50 000
3. „	0·3 „ + 0·01 „ „ + Leukozyten .	5 000
4. „	0·3 „ + Leukozyten	15 000
Einsaat	. . . .	30 000

Versuch IV (mit Taubenleukozyten).

Neben nativem Rotlaufserum wurde auch erschöpftes verwendet (300 ccm Bouillonkultur wurde zentrifugiert, der Satz in 2 Teile geteilt und mit diesen 0·2 ccm Rotlaufserum, 5fach verdünnt, 2 mal behandelt).

1. Taubenserum 0·4 ccm	. . . .	100 000
2. „	0·4 „ + 0·01 ccm Rotlaufserum nativ	100 000
3. „	0·4 „ + 0·01 „ „ erschöpft . . .	100 000
4. „	0·4 „ + Leukozyten	50 000
5. „	0·4 „ + „ + 0·01 ccm Rotlaufserum nativ	30 000
6. „	0·4 „ + „ + 0·01 „ „ erschöpft	30 000
Einsaat	. . . .	50 000

Aus diesen Versuchen ersehen wir, daß das Rotlaufimmunserum in vitro keine bakterizide Wirkung ausübt, was mit den in der ersten Mitteilung erhobenen Befunden vollkommen übereinstimmt. Zu den gleichen Ergebnissen sind auch Neufeld und Kandiba in ihren Versuchen gelangt. Aus dem Versuch IV entnehmen wir, daß das absorbierte Serum sich in gleicher Weise verhält.

In Ergänzung der früheren Versuche wurden jetzt auch die Leukozyten der für Schweinerotlauf empfänglichen Tiere untersucht. Während nun, wie in der früheren Arbeit dargetan wurde, die weißen Blutkörperchen der von Natur resistenten Tiere eine hochgradige bakterizide Kraft zeigten — die größte Einsaat wurde regelmäßig vollständig abgetötet —, wirken die Leukozyten der Maus und der Taube viel schwächer. Die Empfänglichkeit dieser Tiere kommt demnach — wie bereits hervorgehoben wurde — in der Leukozytenwirkung zum Ausdruck. Die scheinbar stärkere Abtötung in den Proben mit Leukozyten und Rotlaufimmunserum wird man wohl auf Rechnung der Agglutination setzen müssen.

Phagozytoseversuche.

a) In vitro. Opsonische (bakteriotrope) Versuche.

Die Versuche wurden mit Meerschweinchenleukozyten durchgeführt, welche auf die oben (s. bakterizide Plattenversuche) angegebene Weise gewonnen wurden. Zur Herstellung der Bazillenemulsion wurden ungefähr 10 ccm einer Bouillonkultur zentrifugiert und der Satz in einer solchen Menge physiologischer Kochsalzlösung verteilt, daß eine dichte Aufschwem-



mung entstand. Als Kontrollserum wurde normales Pferdeserum verwendet. Ein jedes Röhrchen wurde mit 1 bis 2 Tropfen der dichten Leukozyten-, 1 Tropfen der Bazillenemulsion und absteigenden Mengen des betreffenden Serums beschickt. Die gesamte Flüssigkeitsmenge betrug in allen Röhrchen 0·4 ccm, in anderen Versuchen 0·5 ccm. Präparate wurden sofort, nach 1/2, 1, 2 Stunden später in größeren Zwischenräumen angefertigt.

a) Röhrchen mit Rotlaufimmunserum.

0·01 ccm	Serum	+	Leukozyten	+	Bakterien.
0·005 "	"	+	"	+	"
0·001 "	"	+	"	+	"

b) Röhrchen mit normalem Pferdeserum.

0·01 ccm	Serum	+	Leukozyten	+	Bakterien.
0·005 "	"	+	"	+	"
0·001 "	"	+	"	+	"

Die sofort angefertigten mikroskopischen Präparate ergaben in allen Röhrchen eine gleichmäßige Verteilung der Bazillen, keine Phagozytose. Die Röhrchen wurden dann in den Brutschrank gestellt und alle 5 Minuten geschüttelt.

Resultat: Eine mäßige Phagozytose nach 1 Stunde, besonders stark nach 15 Stunden in allen Proben. Dieser Befund erwies sich bei allen Wiederholungen als konstant.

Wir sind in den Verdünnungen nicht tiefer gegangen als 0·001 ccm, da das Rotlaufserum in geringerer Verdünnung nicht mehr wirksam war; die Untersuchung noch niedrigerer Verdünnungen war demnach zwecklos. Wenn solche Sera, wie Neufeld und Kandiba nachgewiesen haben, auch in schwächeren Konzentrationen noch eine starke Phagozytose zeigen, so spricht gerade dieser Befund gegen die Bedeutung der Phagozytose für die Schutzwirkung des Serums.

b) Tierversuche.

Es konnte uns noch der Einwand gemacht werden, daß den Reagensglasversuchen keine größere Bedeutung beigemessen werden darf und daß im Organismus der passiv immunisierten Tiere die Phagozytose viel rascher verläuft als bei den Kontrolltieren und somit einen erhöhten Schutz verleiht. Zur Lösung dieser Frage wurden folgende Versuche angestellt:

a) 1 ccm Schweinerotlaufimmunserum wird mit 1 ccm einer 24 stündigen Rotlaufbouillonkultur,

b) 1 ccm normales Pferdeserum wird mit 1 ccm derselben Kultur gemischt und 6 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten. Nach dieser Zeit werden die Gemische zentrifugiert, der Satz gewaschen und in je 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Mit diesen Aufschwemmungen wurden die Mäuse subkutan infiziert.



a) Mit Rotlaufimmunserum behandelte Kultur:

Maus	I	erhält	0·01 ccm	der Aufschwemmung,	stirbt	nach	$2^{1}/_{2}$	Tagen.
„	II	„	0·1	„ „	„	„	$2^{1}/_{2}$	„
„	III	„	0·2	„ „	„	„	$2^{1}/_{2}$	„

b) Mit normalem Pferdeserum behandelte Kultur:

Maus	IV	erhält	0·01 ccm	der Aufschwemmung,	stirbt	nach	$2^{1}/_{2}$	Tagen.
„	V	„	0·1	„ „	„	„	$2^{1}/_{2}$	„
„	VI	„	0·2	„ „	„	„	$2^{1}/_{2}$	„

Zwei Kontrollmäuse mit je 0·2 ccm unbehandelter Kultur subkutan infiziert, sterben **nach derselben Zeit**. Im Herzblut aller Tiere mikroskopisch und kulturell Reinkultur.

Ferner wurde je eine Maus (VII. und VIII.) mit je 0·1 ccm der Aufschwemmung a) und b) **intraperitoneal** infiziert. Nach 1 Stunde und nach 15 Stunden wurden beiden Tieren mittels einer Kapillare Exsudatproben entnommen und mikroskopisch untersucht. Wir fanden nach 1 Stunde:

bei Maus VII [0·1 ccm der Aufschwemmung a) intrap.], sowie
„ „ VIII [0·1 „ „ „ b) „] nur mononukleäre Leukozyten, keine Phagozytose.

Nach 15 Stunden:

bei Maus VII sehr starke Phagozytose,
„ „ VIII geringe Phagozytose.

Beide Tiere sterben nach 24 Stunden!

In diesem Versuche wurden die Schweinerotlaufbazillen sensibilisiert, also mit Tropinen beladen, um sie der Phagozytose um so leichter zuzuführen. Wären die Tropine für den Schutzwert des Rotlaufimmunserums von Bedeutung, so müßten die mit Immunserum beladenen Bakterien im Tierkörper rasch abgetötet werden und die betreffenden Tiere am Leben bleiben. Wir sehen aber, daß diese Mäuse (Reihe a) sterben und zwar in derselben Zeit wie die Mäuse der Reihe (b) (mit normalem Pferdeserum sensibilisiert) und in derselben Zeit wie die Kontrolltiere. Interessant sind diesbezüglich die Tiere VII und VIII. Beim ersteren kann eine sehr starke Phagozytose nachgewiesen werden, beim letzteren nur eine geringe; beide sterben in derselben Zeit. Die Phagozytose befördernden Stoffe des Rotlaufimmunserums waren daher nicht imstande, die Tiere zu retten.

Bei der nächsten Versuchsreihe wurden die Verhältnisse bei intraperitonealer Einverleibung der sensibilisierten Bakterien studiert.

a) 1 ccm Rotlaufimmunserum wird mit 1 ccm einer 24stündigen Rotlaufbouillonkultur,

b) 1 ccm normales Pferdeserum wird mit 1 ccm derselben Kultur gemischt, weitere Behandlung wie oben; die Mäuse werden **intraperitoneal** infiziert.

a) Mit Rotlaufserum behandelte Kultur:

Maus	I	erhält	$0{\cdot}01^{\mathrm{ccm}}$	der	Aufschwemmung,	stirbt	nach	2	Tagen.
„	II	„	$0{\cdot}1$	„	„	„	„	2	„
„	III	„	$0{\cdot}2$	„	„	„	„	2	„

b) Mit normalem Pferdeserum behandelte Kultur:

Maus	IV	erhält	$0{\cdot}01^{\mathrm{ccm}}$	der	Aufschwemmung,	stirbt	nach	2	Tagen.
„	V	„	$0{\cdot}1$	„	„	„	„	2	„
„	VI	„	$0{\cdot}2$	„	„	„	„	2	„

Die Kontrollen mit unbehandelten Bazillen starben in derselben Zeit. Auch hier erliegen die Immunserumtiere der Infektion und zwar zu gleicher Zeit wie die Normalserummäuse und Kontrolltiere.

In der letzten Versuchsreihe wurden die Bedingungen für die Phagozytose noch günstiger gestaltet, indem neben der Sensibilisierung der Bakterien noch eine Anreicherung der Leukozyten in der Bauchhöhle durch intraperitonele Vorbehandlung der Tiere mit Bouillon angeregt wurde.

a) 1^{ccm} Rotlaufserum wird mit 1^{ccm} Kultur,

b) 1^{ccm} normales Pferdeserum wird mit 1^{ccm} derselben Kultur gemischt, weitere Behandlung wie oben. Die zur Infektion (intraperitoneal) bestimmten Mäuse erhalten 1 Tag früher eine Injektion von je $0{\cdot}5^{\mathrm{ccm}}$ steriler Bouillon intraperitoneal.

a) Mit Rotlaufserum behandelte Kultur:

Maus	I	erhält	$0{\cdot}01^{\mathrm{ccm}}$	der	Aufschwemmung,	stirbt	nach	3	Tagen.
„	II	„	$0{\cdot}1$	„	„	„	„	3	„
„	III	„	$0{\cdot}2$	„	„	„	„	3	„

b) Mit normalem Pferdeserum behandelte Kultur:

Maus	I	erhält	$0{\cdot}01^{\mathrm{ccm}}$	der	Aufschwemmung,	stirbt	nach	3	Tagen.
„	II	„	$0{\cdot}1$	„	„	„	„	3	„
„	III	„	$0{\cdot}2$	„	„	„	„	3	„

Kontrollen wie oben.

Aus diesem Versuche ist zu entnehmen, daß unter den für die Phagozytose günstigsten Bedingungen, die darin bestehen, daß einerseits die Bazillen mit Immunkörpern beladen waren, andererseits die Leukozytenzahl in der Bauchhöhle künstlich vermehrt wurde, die bezüglichen Tiere nicht am Leben erhalten werden konnten, vielmehr den Kontrolltieren sich gleich verhielten und mit ihnen zu gleicher Zeit zugrunde gingen. Hiermit ist die Anschauung von Neufeld und Kandiba, wonach das Schweinerotlaufimmunserum seine Schutzkraft den Bakteriotropinen verdankt, entschieden widerlegt; ebenso erweist sich natürlich das normale Pferdeserum — wofern hierfür noch besondere Beweise erforderlich waren — trotz seiner starken Phagozytose befördernden Fähigkeit als völlig unwirksam.

In der früheren Mitteilung haben wir die Möglichkeit einer antitoxischen, bakteriziden, opsonischen bzw. bakteriotropen Wirkungsweise des Schweinerotlaufimmunserums ausgeschlossen und auf eine Reihe von Analogien hingewiesen, welche zwischen diesem Serum und den als antiaggressiv erkannten Immunseris bestehen. Um Wiederholungen zu vermeiden, wollen wir auf die erste Publikation verweisen, in welcher der Vorgang bei der Infektion und die Art der Schutzwirkung erörtert und gezeigt wurde, daß nicht nur unsere Befunde, sondern auch die anderer Autoren mit der antiaggressiven Auffassung im Einklange stehen. Es konnte nachgewiesen werden, daß das Rotlaufserum in vitro keine Abtötung der Keime zustande bringt; dieser Befund wird auch von Neufeld und Kandiba bestätigt. Im Gegensatze zu diesen Autoren fanden wir, daß absorbierte Sera nichts von ihrem Schutzwert verlieren, vielmehr offenbar durch Aufnahme von Extraktstoffen des Bazillenleibes noch wirksamer werden. Was nun die bakteriotrope Wirkung anbelangt, der diese Autoren auf Grund ihrer Versuche den Schutz des Rotlaufserums zuschreiben, so haben wir sowohl früher als auch in der vorliegenden Arbeit gefunden, daß die beim Immunserum konstatierte starke Phagozytose auch dem normalen Serum zukommt, wenigstens in den Verdünnungen, die für die Schutzkraft in Betracht kommt. Wir halten diesbezüglich namentlich die zuletzt angeführten Tierversuche für beweisend, bei denen durch Anreicherung der Leukozyten und Zuführung von sensibilisierten Bakterien die günstigsten Bedingungen für die Phagozytose geschaffen wurden, wo aber trotzdem nicht der geringste Schutz wahrzunehmen war. Gegen die Bedeutung der Tropine spricht auch der Umstand, daß das normale Pferdeserum, welches stark Phagozytose befördernd wirkt, vor Schweinerotlauf nicht schützt; dies geht auch aus den Versuchen von Neufeld und Kandiba hervor, die damit das Gegenteil beweisen wollen. Daß die Phagozytose nach diesen Autoren beim normalen Serum etwas langsamer einsetzt, als beim Immunserum, wäre ohne Belang, in Anbetracht der Tatsache, daß die Infektion beim Schweinerotlauf niemals stürmisch, sondern relativ langsam verläuft. Neufeld und Kandiba befinden sich daher in einem großen Irrtum, wenn sie behaupten, die Bedeutung der Tropine für den Schutzwert des Rotlaufimmunserums „klar nachgewiesen" zu haben. Der Nachweis eines opsonischen Effektes im Reagensglase oder im Tierkörper, ist an sich für diesen Zweck nicht hinreichend. Es braucht doch nur daran erinnert zu werden, daß man gegenwärtig auch Tuberkuloseimmunsera erzeugen kann, die stark bakteriotrop wirken, ohne daß es jemals gelungen wäre, mit solchen Seris ein Tier gegen eine Tuberkuloseinfektion zu schützen.

Per exclusionem gelangen wir, wie früher, zur Annahme, daß die



Schutzwirkung des Rotlaufimmunserums auf seiner antiaggressiven Eigenschaft beruht. Dasselbe wirkt nicht auf die Schweinerotlaufbazillen, sondern auf die von ihnen produzierten Angriffsstoffe, Aggressine, mit denen sie die natürlichen Abwehrmittel des Organismus paralysieren. Als solche sind die Leukozyten anzusehen, die aber ihr Verteidigungswerk — beim Schweinerotlauf — nicht durch Phagozytose, sondern durch ihre bakterientötenden Stoffe zusammen mit dem Immunserum in einer bisher unbekannten Weise vollbringen. Wir haben gesehen, daß die Leukozyten der von Natur resistenten Tiere eine ungemein starke Bakterizidie ausüben, die der empfänglichen Tiere (Maus, Taube) wirken dagegen nur schwach bakterizid. Diesbezüglich sei auch auf die eingehenden Untersuchungen von Weil[1] verwiesen.

Zum Schlusse möchten wir auf die Befunde aufmerksam machen, nach denen die mit Rotlaufimmunserum und Extrakten vorbehandelten Tiere der Infektion viel länger widerstehen, als die nur mit Immunserum allein geimpften. Sollten weitere Versuche in dieser Richtung mit wiederholter Einverleibung von Serum und starken Extrakten diese Befunde bestätigen, so hätten wir für die Praxis eine Immunisierungsmethode in der Hand, welche den jetzt geübten durch ihre vollkommene Gefahrlosigkeit überlegen wäre.

Wir müssen uns auch bei den gegenwärtigen Untersuchungen über die Wirkungsweise des Rotlaufimmunserums mit negativen Beweisen begnügen, da wir auch jetzt trotz eifrigster Mühe ein aggressinhaltiges Exsudat zur aktiven Immunisierung nicht regelmäßig erzielen konnten.

Zusammenfassung.

1. In vorliegender Arbeit wird durch neue Reihen von Erschöpfungsversuchen dargetan, daß, entgegen der Behauptung von Neufeld und Kandiba, absorbierte Sera trotz ihrer Entblößung von den gewöhnlichen Immunkörpern ihr Schutzvermögen ungeschwächt beibehalten.

2. Die erschöpften Sera erzeugen sogar in der Regel einen erhöhten Schutz, welcher auf den Gehalt der Sera an Extraktstoffen der Bazillenleiber zurückzuführen ist. Diese Tatsache wäre ein Fingerzeig für ein neues Immunisierungsverfahren (eine kombinierte, wiederholte Behandlung mit Immunserum und starken Bakterienextrakten), welches für die geimpften Tiere und ihre Umgebung vollkommen gefahrlos wäre.

[1] *Archiv für Hygiene.* Bd. LIV.



3. Die Leukozyten der für Schweinerotlauf empfänglichen Tiere besitzen nur ein geringes bakterizides Vermögen gegenüber den Krankheitserregern, während die weißen Blutkörperchen der resistenten Tiere eine sehr starke keimtötende Kraft ausüben.

4. Entgegen der Behauptung von Neufeld und Kandiba ist die Phagozytose bzw. die Tropine für die Schutzkraft des Schweinerotlaufimmunserums belanglos; normale Pferdesera rufen eine starke Phagozytose hervor, ohne Tiere gegen die Krankheit schützen zu können; Tiere, bei denen durch eine entsprechende Versuchsanordnung die günstigsten Bedingungen für die Phagozytose geschaffen wurden, erliegen der Infektion.

5. Der Schutzwert des Schweinerotlaufimmunserums beruht auf seiner antiagressiven Eigenschaft; nur durch diese können alle Erscheinungen und Vorgänge bei der Infektion und Immunisierung ungezwungen erklärt werden.



Die epidemiologischen Beobachtungen anläßlich der Pestseuche in der Südmandschurei, und zwar im Kaiserlich japanischen Verwaltungsdistrikte.

Von

Dr. **N. Murata**,

Kaiserlich japanischer Sanitätsrat des General-Gouvernements Port Arthur, Südmandschurei, China.

Die Lungenpestepidemie 1910/11 in der Süd- und Nordmandschurei war die schrecklichste in den letzten Jahrhunderten. Die Epidemie breitete sich über einen Raum von etwa 240000 englischen Quadratmeilen aus, und die Zahl ihrer Opfer betrug ungefähr 40000. Obwohl der Verlust in der der Südmandschurei-Eisenbahngesellschaft gehörenden Gegend und in der Provinz Kuantung verhältnismäßig gering war, zählte man doch 228 Tote. Die Ausgabe der japanischen Regierung für die Bekämpfung der Seuche beläuft sich auf 1720000 Yen, und die des dortigen japanischen Gemeinwesens auf 876000 Yen. Außerdem muß noch die Ausgabe der chinesischen und russischen Regierung ziemlich bedeutend gewesen sein.

Weiter wurden der Handelsverkehr und jegliches Gewerbe erheblich gestört und auch zum Teil vernichtet.

Im folgenden will ich meine Beobachtungen in unserem japanischen Verwaltungsdistrikt kurz zusammenfassen.

I. Die Ausbreitung der Seuche.

In der letzten Woche des Oktobers 1910 brach die Pest in der Nähe der Mandschuriastation (Ostchinesische Eisenbahn der russischen Regierung) aus und wurde in kurzer Zeit nach dem Süden hin in Charbin eingeschleppt. Bis zum 2. Dezember desselben Jahres wurden 462 Chinesen und 11 Russen von der Seuche befallen.

Während die Pestepidemie zunächst in einigen Orten noch nicht ganz erloschen war, begannen Tausende von Kulis in der Shantung- und Chiliprovinz, welche in die Nordmandschurei eingewandert waren, am Ende des Jahres die Rückreise nach dem Süden in ihre Heimat anzutreten. Die Anzahl derartiger Passagiere in der nördlichsten Station Changchun (Südmandschurei) erreichte täglich 700 bis 1000, außerdem war die Zahl der Fußreisenden kaum geringer. Diese Kuligruppen verbreiteten die Pestkeime immer weiter und weiter, wohin sie kamen. Sie waren schon vorher in den nördlichen Provinzen angesteckt und hatten im Inkubationsstadium ihre Reise angetreten. Auf diese Weise verbreiteten die Fußreisenden die Seuche in Hulan, Pinchow, Petona, Chilin, Fukumen, Shinminfu usw., während die mit der Eisenbahn Fahrenden die Ansteckung an der Ostchinesischen (russischen), Südmandschurischen (japanischen), Nordchinesischen (chinesischen) Bahn entlang und in deren Umgebung vermittelten. Kurz darauf wurden in der entfernt gelegenen Provinz Shantung und in der Nähe von Chefoo Pestfälle aufgefunden.

In unserem Verwaltungsdistrikt wurden erst am 31. Dezember 1910 2 Kulis, die von Charbin in Changchun ankamen und dann den Zug nach Dairen bestiegen hatten, in der Nähe von Hanchiatun, 18 Meilen von Changchun entfernt, während der Fahrt von dem Arzt als Pestkranke erkannt. Infolgedessen wurden sofort 149 Mitreisende wieder nach Changchun zurückgeschickt und dort isoliert. Kurz darauf wurden unter diesen Isolierten hintereinander verschiedene Pestfälle festgestellt. Inzwischen wurde auch in Dairen ein Kuli, der von der Nordmandschurei zurückreiste, von der Pest befallen (am 4. Januar 1911). In der Nordmandschurei brach nun die Seuche an verschiedenen Orten nach und nach aus.

Bei dieser Pestepidemie wurden nahezu alle von der Lungenpest befallen, während nur in Changchun ein Fall von Bubonenpest vorkam. Daher kam es auch, daß keiner der Angesteckten am Leben erhalten werden konnte. Die meisten Kranken waren chinesische Kulis und unter ihnen nur 19 Koreaner, die mit den Chinesen zusammen gewohnt hatten. Ferner wurden ein englischer Arzt in Mukden, der von der chinesischen Regierung angestellt war, ein japanischer Arzt und dessen Frau von der Seuche befallen und dahingerafft.

Es soll wissenschaftlich sehr interessant sein, daß ein Schoßhund (in Changchun) und zwei Esel (in Fushun) an einer Krankheit starben, die anatomisch-bakteriologisch als Pestpneumonie festgestellt wurde.

Wenn manche Autoren auch in bezug auf den Ursprung der diesmaligen Epidemie annehmen wollen, daß die Seuche, welche seit Jahrzehnten unter den Tarbaganen (Arktomys bobac) im Baikalgebirge ihren Herd hatte, von diesen Tieren auf die Menschen übertragen worden war,

so fehlt es doch leider an der wissenschaftlichen Begründung dafür. Dennoch liegt dieser Gedanke so nahe, daß er der Wirklichkeit entsprechen könnte.

Über die Tarbaganenpest soll späterhin der Bericht der russischen[1] und chinesischen Forscher, welche anläßlich des Kongresses der im April 1911 in Mukden eröffneten internationalen Pestbekämpfungsversammlung mit deren Erforschung beauftragt wurden, veröffentlicht werden.

II. Die Organisation der Bekämpfung der Seuche.

Unsere Verwaltungsorgane in der Provinz Kuantung und in der der Südmandschurei-Eisenbahn gehörigen Gegend sind außer der Armee- und Marineverwaltung das Generalgouvernement und die Südmandschurei-Eisenbahngesellschaft.

Es sollte also, falls irgendwo eine Infektionskrankheit ausbräche, aus Beamten und Mitgliedern der Gesellschaft ein Komitee, das sich der Bekämpfung der Seuche widmen sollte, gebildet werden.

Bei der hier beschriebenen Epidemie wurde auch das erwähnte Komitee gebildet. Da die Seuche aber nach und nach stärker auftrat, und auch die Gefahr für die Einwohner in dem Verwaltungsdistrikt drohender wurde, wurde sofort eine temporäre Bekämpfungshauptabteilung in Port Arthur, wo sich das Generalgouvernement von Kuantung befand, errichtet, die nachher wegen der wichtigen und notwendigen Beratungen mit der chinesischen Regierung über die Bekämpfung der Seuche nach Mukden, dem Sitz der chinesischen Zentralregierung in der Südmandschurei, verlegt wurde. Verschiedene Zweigabteilungen wurden in Changchun, Teli, Mukden, Rioyang, Inkawo, Antung, Dairen und Port Arthur eingerichtet.

Als die Seuche dann nach und nach zurücktrat, wurde die Hauptabteilung am 21. April 1911 nach Port Arthur verlegt und dann am 31. März 1912 aufgehoben.

Bei der Epidemie waren zeitweilig 69 Ärzte, 29 Assistenten, 414 Polizeibeamte und ungefähr noch weitere 2000 Personen tätig.

III. Bekämpfungswesen.

Die bei dieser Epidemie gebildeten Haupteinrichtungen, die unsere Bekämpfungsabteilung getroffen hatte, waren folgende:

a) Die Überwachung der Eisenbahnwagen, der Stationen und der Fußreisenden.

b) Die Quarantäne.

[1] Zabolotony hat bei spontan pestkranken Tarbaganen Pestbazillen mit Sicherheit nachgewiesen. (Vgl. Beiheft I zum *Archiv für Schiffs- u. Tropenhygiene.* 1912. Bd. VI.)



c) Die Errichtung der Isolierhäuser.
d) Die ärztliche Hausdurchsuchung.
e) Die Vertilgung der Ratten.
f) Die Desinfektion.

1. Die Überwachung der Eisenbahnwagen, der Stationen und der Fußreisenden.

Es wurde berichtet, daß die Seuche bald nach Süden hin vordrang und Mitte November 1910 schon in Charbin eingeschleppt wurde. Die Stadt Charbin ist nur 9 Stunden (Eisenbahn) von Changchun, der nördlichsten Station in der Südmandschurei, entfernt. Obwohl es am zweckmäßigsten gewesen wäre, daß man die Fahrt der Kulis, welche schon vorher von der Pest befallen und im Inkubationsstadium fortgereist waren, streng verhindert hätte, würde das Verbot jedoch sehr große wirtschaftliche Verluste verursacht haben, denn es war gerade damals die Zeit der Ausfuhr der Land- und Feldprodukte.

Bei der Ausführung der Bekämpfung beabsichtigten wir also möglichst die Formalitäten zu vermeiden und den günstigsten Erfolg zu erreichen.

Vom 25. November 1910 ab ließen wir die Ärzte im Zuge ständig mitfahren und daselbst die ärztlichen Untersuchungen der Reisenden durchführen. Außerdem führte man vom 8. Januar 1911 ab auf jeder Station die ärztliche Untersuchung der Passagiere ein, denn die Seuche wurde in Charbin und deren Nähe immer heftiger, ja selbst in der Eisenbahn wurden Pestkranke aufgefunden und schließlich brach die Seuche auch in Dairen aus. Da sich die Zustände in der Umgebung immer mehr verschlimmerten, wäre es sehr zweckmäßig gewesen, die Kulis auf eine gewisse Zeit zur Beobachtung abzusondern und dann erst einsteigen zu lassen, nachdem sie als gesund befunden worden waren. Das ließ sich aber nicht vollständig durchführen, da nicht sogleich genug Isolierhäuser vorhanden waren. Man suchte nun die Ausbreitung der Pest durch die Kulis zu verhindern, indem man ihnen die Benutzung der Eisenbahn bis zur Herstellung der Isolierhäuser aufs strengste verbot.

Aber dieses Verbot konnte den Verkehr der Kulis nicht ganz verhindern, denn die chinesischen Kulis pflegen große Reisen zu Fuß zu machen. Andererseits schien auch das Verbot der Eisenbahnfahrt die Zahl der Fußreisenden vermehrt zu haben, so daß an den erforderlichen Orten Überwachungsstationen errichtet und der Reiseweg mit Gitterzäunen, Verhauen, Eisendraht, Zinkblech usw. eingeschlossen wurde, um den Verkehr der Kulis unbedingt zu unterbinden. Vom 7. März ab



schon war der Bau der Isolierhäuser vollendet, und die Benutzung der Eisenbahn wurde den Kulis nach 11tägiger Isolierung wieder freigegeben.

2. Die Quarantäne.

Zu der Provinz Kuantung gehören die freien Hafenstädte Dairen und Port Arthur. Dairen steht mit den chinesischen und europäischen Hafenstädten in regem Verkehr. Die Zahl der in diesen Häfen ein- und auslaufenden Dampfer beträgt täglich 15 bis 20, außerdem an Segelschiffen und Dschunken nicht unter 50 bis 60.

Was den Hafen Port Arthur betrifft, so ist er nicht so groß wie der von Dairen, doch herrscht dort täglich ein reger Schiffsverkehr. In beiden Häfen wird die ärztliche Untersuchung gewöhnlich, wenn keine Seuche auftritt, der Seequarantäne gemäß ausgeführt. Ferner sind noch an der Küste mehrere kleine Häfen vorhanden, aber die hier ein- und auslaufenden Schiffe sind ausschließlich nur Dschunken und Fischerboote. Hier wird es also in gewöhnlicher Zeit unnötig sein, die Quarantäne durchzuführen, und es werden die Schiffe nur einfach sanitätspolizeilich überwacht.

Im Oktober 1910 wurde aber berichtet, daß in Shanghai Pestkranke und Pestratten aufgefunden waren. Da nun unser Dairenhafen mit Shanghai in direktem Verkehr steht, wurde sofort auf den Schiffen, die von dort ankamen, die Vertilgung der Ratten ausgeführt. Auch in der Umgebung des Hafens Dairen wurde die Rattenvertilgung unternommen und dabei mikroskopische Untersuchungen gemacht. Dies aber war nur ein Mittel der Prophylaxe gegen die Pestgefahr in Shanghai. Inzwischen hatte sich die Seuche in der Mandschurei immer mehr verbreitet, und in Dairen waren auch Fälle von Erkrankungen vorgekommen, so daß sofort die Rattenvertilgung auf sämtlichen einlaufenden Schiffen streng durchgeführt wurde. Vom 13. Januar 1911 ab wurde die Seequarantäne gegen die auslaufenden Schiffe begonnen. Wer von der Nordmandschurei herkam und sich einschiffen wollte, mußte, nachdem er während einer gewissen Zeit seinen Gesundheitszustand hatte beobachten lassen, sich einen Einschiffspaß ausstellen lassen. Somit bemühten wir uns ernstlich, das Verschleppen der Seuche nach dem Auslande zu verhindern. Trotzdem trat die Seuche nach und nach in den Provinzen Chili und Shantung im Süden auf. Als sie dann von Mitte März ab bei Beginn des Eisganges an der Nordküste Chinas, wo der Verkehr der Dschunken und Fischerkähne immer lebhafter wurde, nach Norden überzugreifen schien, während sie sonst nach Süden hin fortschritt, wurden sogleich 79 Schiffsüberwachungsstationen an der Küste der Provinz Kuantung errichtet und die Ankerung der Schiffe außerhalb eines bestimmten Punktes streng verboten.



3. Die Isolierbaracken.

Wenn auch in unserem Verwaltungsdistrikt schon vorher einige Isolierbaracken errichtet worden waren, so konnte man doch nicht alle Kulis (die Fahrreisenden) aufnehmen, denn wir pflegten nur die, welche in unseren Verwaltungsdistrikt hineinkamen, 7 Tage lang zu isolieren. Außer den Isolierbaracken in Changchun, Mukden, Inkawo, Antung und Dairen wurden noch 23 weitere errichtet, welche 50 bis 5000 Personen unentgeltlich aufnehmen konnten.

4. Die ärztliche Hausdurchsuchung.

Bei der Bekämpfung der Pestseuche ist die frühe Entdeckung der Fälle unbedingt notwendig, besonders bei der Lungenpest, welche direkt vom Menschen zum Menschen anstecken kann. Es wurde ein Hausdurchsuchungskorps organisiert, welches aus Ärzten und Polizeibeamten bestand. Das Korps führte die Durchsuchung der einfachen Wohn- und Wirtshäuser 1- bis 2 mal täglich durch, und wurden bei der Gelegenheit 50 Pestfälle, also 22 Prozent entdeckt.

5. Rattenvertilgung.

Obwohl die Rattenvertilgung bei der Lungenpestepidemie nicht so notwendig zu sein schien, während sie bei der Bubonenpestseuche ein unentbehrliches Schutzmittel ist, wurde sie doch in unserem Distrikt sehr angestrebt, denn Fälle von Bubonenpest wiederholten sich seit 10 Jahren in Inkawo, das in der Nähe unseres Distrikts liegt, und auch in Shanghai waren mehrfach Fälle vorgekommen. Die Vertilgung der Ratten wurde durch Ankauf und durch Ausschreibung von Preisen sehr gefördert, und zugleich deren mikroskopische Untersuchung vorgenommen. Von November 1910 bis Dezember 1911 wurden 169 025 Ratten angekauft und der mikroskopischen Untersuchung unterzogen. Unter diesen wurden aber keine infizierten Ratten vorgefunden.

6. Die Desinfektion.

Außer den Häusern, in denen Pestkranke oder Todesfälle vorkamen, wurden alle diejenigen Personen oder Gerätschaften, welche mit dem Kranken in Berührung gekommen waren, einer chemischen oder physikalischen Desinfektion (Dampfdesinfektion) unterworfen. Die Durchführung der Desinfektion war für uns mit der größten Schwierigkeit verbunden. Im Winter sinkt hier gewöhnlich die Temperatur unter — 30° C. Infolgedessen gefrieren dabei alle Desinfektionsmittel schon vor Gebrauch bzw. bei der Berührung mit dem zu desinfizierenden Gegenstand, obschon man sie vorher gekocht oder gewärmt hatte. Als wir sahen, daß alle Mittel

eingefroren waren, und wir sie für wirkungslos hielten, beschlossen wir, die infizierten Häuser und Geräte zu verbrennen, um einen neuen Ausbruch der Seuche zu verhindern. Den Bewohnern wurde der Preis der vernichteten Sachen sogleich ausgezahlt.

IV. Die bakteriologische Beobachtung.

Die Seuche verbreitete sich im Augenblick mit solcher Gewalt, wie wenn Stroh in Flammen aufgeht. Da nun die Zahl der an der Bekämpfung der Seuche beteiligten Personen nicht übermäßig groß war, so daß sich ihr fast alle widmen mußten, konnten nur einige Personen unter uns die bakteriologische Untersuchung ausführen. Im folgenden wollen wir einige Ergebnisse ausziehen:

1. Die Zerstreuung der pestbazillenhaltigen Tröpfchen beim Husten der Kranken (von H. Toyoda und T. Yasuda, unter Anregung und Leitung von Prof. Shibayama beobachtet).

Obwohl es fast zweifellos ist, daß die Tröpfchenzerstreuung des Auswurfes der Kranken bei der Ansteckung der Lungenpest die Hauptrolle spielen kann, stellten die Autoren doch darüber eine Untersuchung an, um dies tatsächlich nachzuweisen, indem sie 28 Platten vor dem Gesichte der Kranken in verschiedener Entfernung aufstellten und den Kranken 2- bis 3 mal absichtlich stark husten ließen. Es ergab sich, daß sich beim ersten Male auf 3 Platten und beim zweiten Male auf 4 Platten die Pestbazillenkolonien beobachten ließen. Die größte Entfernung der Platten von dem Kranken war 110 cm. Ähnlich wurden auch die Versuche mit Meerschweinchen angestellt. Sie blieben aber immer gesund.

2. Der Widerstand der Pestbazillen im Sputum gegen äußere Einflüsse (von H. Toyoda und T. Yasuda, unter Anregung und Leitung von Prof. Shibayama).

Wenn der Auswurf der Kranken an einem Stückchen Sojabohnenkuchen angeklebt und dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt wurde, so gingen die Bazillen schon nach 6 Stunden zugrunde; bei diffusem Sonnenlicht aber wurden sie erst nach 20 Stunden getötet. Die Bazillen, welche einem Stückchen groben Hanfsackes anhafteten, waren nach direktem Sonnenlicht nach 14 Stunden abgestorben, während sie bei diffusem Sonnenlicht selbst nach 20 Stunden keine merklichen Veränderungen zeigten.[1]

[1] Auf 14 bzw. 20 Stunden kommen noch eine Anzahl Schwachlicht- und Nachtstunden, und zwar auf 14 Stunden Belichtung 16, auf 20 Stunden Belichtung 34 Schwachlicht- und Nachtstunden.



Die auf ein Deckglas gestrichenen Bazillen starben bei direktem Sonnenlicht nach 1 Stunde, bei dunklem Wetter nach 6 Stunden.

3. Die Virulenz des Lungenpestbacillus. (H. Toyoda.)

Es ist schon bekannt, daß die Virulenz des pathogenen Bacillus für eine bestimmte Tierart durch wiederholte Passage von Tieren gleicher Art zunimmt. Es ist also wunderbar, daß die Lungenpest direkt von Menschen zu Menschen mit einer derart großen Geschwindigkeit ansteckt. Es würde demnach sehr interessant sein festzustellen, wie die Virulenz der Lungenpestbazillen sich verändert, wenn sie wiederholt den Menschenkörper passiert hat. Aus den Versuchen ergibt sich, daß die durch den Menschenkörper mehrfach gegangenen Keime bei verschiedenen Versuchstieren stark virulent wirkten.

Die Ratten und Meerschweinchen erlagen schon einer subkutanen Injektion von $^1/_{1000000}$ Ösen. Die Mäuse starben auf subkutane Injektion von $^1/_{1000000000}$ Ösen nach einer Woche. Die Tarabaganen gingen nach subkutaner Injektion von $^1/_{100000}$ Ösen in 7 Tagen zugrunde.

Hunde waren nach der Injektion von 1 bis 2 Ösen in die Bauchhöhle und Lunge usw. innerhalb 10 Tagen ganz heruntergekommen und verendeten unter Abmagern.

Es sei hier ferner auf die bei der Epidemie ausgeführten pathologischen und klinischen Beobachtungen von anderen Forschern hingewiesen, da diese später ihre Beobachtungen zu veröffentlichen gedenken. Schließlich will ich nicht versäumen, dem Hrn. Prof. Kitasato, der seiner Zeit von der japanischen Regierung nach der Mandschurei gesandt wurde, für das warme Interesse, das er unserer Arbeit betreffs der Bekämpfung der Seuche entgegenzubringen so freundlich war, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.



Schlafkrankheit und Tsetsefliegen.

Von

Prof. Dr. **F. K. Kleine** und Stabsarzt Dr. **W. Fischer.**

Nachstehende Ausführungen sollen in kurzem einen Überblick darüber geben, ob nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse die Annahme gerechtfertigt erscheint, daß die Schlafkrankheit nur von einer Glossinenart, der Gl. palp., übertragen wird. Unsere Anschauungen darüber haben im Laufe der Jahre eine allmähliche Wandlung durchgemacht, und es verlohnt sich der Mühe, den Gründen dafür nachzugehen. Die Literaturangaben entstammen, soweit uns die Originalarbeiten hier nicht vorlagen, dem Bulletin of the Sleeping Sickness Bureau in London.

Vor ungefähr 4 Jahren hatte einer von uns nachgewiesen, daß das Tr. brucei, der Erreger der in Afrika sehr verbreiteten Viehseuche Nagana, gelegentlich seinen Entwicklungsgang in der Glossina palpalis, der Überträgerin der menschlichen Schlafkrankheit durchmacht.[1] Fliegen, die an einem kranken Schaf Blut gesogen hatten und dann 3 Wochen lang an gesunden Tieren gefüttert waren, wurden infektiös. Jedes Tier, welches sie nach dieser Frist stachen, erkrankte an Nagana. Aus Gründen der Analogie lag es nahe, nunmehr andererseits die Glossina morsitans, welche die gewöhnliche Überträgerin des Trypanosoma brucei ist, als gelegentlichen Wirt des Menschentrypanosoma, des Tr. gamb., zu verdächtigen. Obwohl alle epidemiologischen Erfahrungen damals gegen solchen Verdacht sprachen, wurden angesichts seiner großen praktischen Bedeutung im Beginn des Februars 1909 umfangreiche Untersuchungen[2] am Viktoriasee

[1] **Kleine**, Positive Infektionsversuche mit Trypanosoma brucei durch Glossina palpalis. *Deutche med. Wochenschrift.* 1909. Nr. 11.

[2] **Derselbe**, Weitere Beobachtungen über Tsetsefliegen und Trypanosomen. *Ebenda.* 1909. Nr. 45.



in der Nähe von Schirati angestellt. Stabsarzt M. Taute, in dessen Händen die Ausführung des Experiments in seinen Einzelheiten lag, fütterte eine ansehnliche Menge aus der Puppe gezüchtete Gl. mors. (Anfangszahl 672) 5 Tage lang an 8 verschiedenen schlafkranken Affen. Auch nach den heutigen Ansprüchen wurde der Versuch einwandfrei und hinreichend lange durchgeführt. Trotzdem gelang es nicht, die Schlafkrankheit auf einen gesunden Affen zu übertragen. Als besonders interessant erschien uns, daß Taute in 2 von 120 der nicht infektiös gewordenen Fliegen. die er 40 Tage nach der ersten Fütterung am schlafkranken Affen getötet hatte, wohl ausgebildete männliche wie weibliche Trypanosomen fand, die den bei früheren Versuchen über den Entwicklungsgang des Trypanosoma gambiense in der Glossina palpalis gesehenen Parasiten vollkommen entsprachen. Fertige Trypanosomen aber, wie sie als Ende der Entwicklung des Trypanosoma gambiense in der Schlafkrankheitsfliege auftreten, sahen wir in der Glossina morsitans nicht. Wir nahmen deshalb an, daß der Erreger der Schlafkrankheit zwar in der gewöhnlichen Tsetsefliege eine Entwicklung beginnt, aber nicht zum Ende führt.

Inzwischen hatte D. Bruce[1] in Uganda, gelegentlich der Versuche. durch die er die Entwicklung der Trypanosomen in den Glossinen bestätigte, außer dem Trypanosoma gambiense noch ein weiteres Trypanosoma (von dimorphem Typus) durch Schlafkrankheitsfliegen übertragen. Nicht sehr lange darauf konnten er[2] und seine Mitarbeiter zeigen, daß die gleiche Fliege (Gl. palp.) auch für das Tr. vivax (= Tr. cazalboui)[3] den Wirt bildet. Der französische Forscher Bouffard[4] machte am Senegal dieselbe Entdeckung, der er noch hochinteressante Einzelheiten über den Sitz der Entwicklung hinzufügte. In Dahomey übertrugen Bouet und Roubaud[5] das Trypanosoma cazalboui, ferner ein Trypano-

[1] *Bulletin of the Sleeping Sickness Bureau.* 1909. Vol. I. Nr. 6. p. 209.

[2] Bruce, Hamerton and Bateman and Mackie, Glossina palpalis as carrier of Trypanosoma vivax in Uganda. *Proceedings of the Royal Society.* 20. Dec. 1909.

[3] Das von Bruce benutzte Trypanosoma entspricht in seinen Eigenschaften dem Tr. cazalboui Laverans. Dieser stimmt der Ansicht Bruces, das Tr. cazalboui sei identisch mit dem Tr. vivax, nicht bei. Tr. vivax, das Ziemann als erster in Kamerun fand, war für Ratten pathogen. Die Beschreibung, welche Lühe in Menses *Handbuch der Tropenheilkunde,* Bd. III, S. 125, nach einem Originalpräparat Ziemanns gibt (sehr kurze oder völlig fehlende freie Geißel), trifft nicht auf den Parasiten zu, den Laveran Tr. cazalboui und Bruce Tr. vivax nennen. Uns ist wahrscheinlich, daß Ziemann eine Mischinfektion von Tr. cazalboui und congolense vor sich hatte. Jedenfalls wäre es erwünscht, wenn in Kamerun der erneute Nachweis des interessanten Trypanosoma gelänge.

[4] *Bulletin of the Sleeping Sickness Bureau.* 1910. Vol. II. Nr. 13. p. 8.

[5] *Ebenda.* 1910. Vol. II. Nr. 21. p. 352.

soma dimorphon und das Trypanosoma pecaudi (? = brucei)[1] außer durch Gl. palpalis durch Gl. tachinoides und longipalpis. Am Süd-Tanganika infizierte Fehlandt[2] eine Ziege durch Gl. morsitans mit Tr. congolense und übertrug dann den Parasiten weiter durch Gl. palpalis. Am Nord-Tanganika wies Fischer[3] die Entwicklung des Tr. brucei in der Gl. palp. noch einmal nach. Bouet und Roubaud[4] sahen eine Entwicklung des Tr. cazalboui in der Gl. morsitans usw.

Diese Versuche wurden teils mit gezüchteten Fliegen angestellt, deren Infektion man durch Fütterung an einem kranken Tier erst künstlich herbeiführte, teils mit Fliegen, die frisch gefangen waren und das Virus bereits in der Freiheit in sich aufgenommen hatten. Es geht aus ihnen deutlich hervor, daß eine Glossinenspezies der Wirt für verschiedene Parasitenstämme sein kann, und daß die einzelnen Trypanosomenarten keineswegs an eine bestimmte Glossinenart gebunden sind. Ließen solche Laboratoriumserfahrungen die Wiederholung des ersten negativen Übertragungsversuches der Schlafkrankheit durch die gewöhnliche Tsetsefliege (Gl. morsitans) wünschenswert erscheinen, so wurde die Wiederholung zu einer Forderung von eminenter praktischer Bedeutung, als die Nachrichten sich mehrten, daß in Nordost-Rhodesia und im Nyasaland-Protektorate Fälle von menschlicher Trypanosomiasis ohne Gl. palpalis beobachtet wurden. Als Überträgerin kam in erster Linie die Gl. morsitans in Betracht. Bagshawe insbesondere wies im Bulletin des Sleeping Sickness Bureau wiederholt darauf hin, daß das negative Resultat unseres Versuches durch klimatische Verhältnisse, bedingt durch die große Höhenlage des Viktoriasees, veranlaßt gewesen sein könne. Der Viktoriasee ist etwa 1200^{m} hoch gelegen, etwa 400^{m} höher als der Tanganikasee, wo sich der zweite große Schlafkrankheitsherd in Deutsch-Ostafrika befindet. Das Klima hier ist merklich wärmer und feuchter als am Viktoria Niansa; es erinnert an das Küstenklima, wie wir es etwa in Daressalam oder Mombasa finden.

Unter diesen Umständen erhielt Anfang vorigen Jahres Dr. Taute[5] den Auftrag, das Experiment am Tanganikasee noch einmal auszuführen.

---

[1] Die Unterschiede zwischen Tr. pecaudi und Tr. brucei scheinen gering. Vgl. hierüber *Bulletin of the Sleeping Sickness Bureau.* 1911. Vol. III. Nr. 31. p. 423.

[2] *Bulletin of the Sleeping Sickness Bureau.* 1911. Vol. III. Nr. 29. p. 323.

[3] W. Fischer, Beitrag zur Kenntnis der Trypanosomen. *Diese Zeitschrift.* 1911. Bd. LXX.

[4] *Bulletin of the Sleeping Sickness Bureau.* 1911. Vol. III. Nr. 31. p. 396.

[5] M. Taute, Experimentelle Studien über die Beziehungen der Glossina morsitans zur Schlafkrankheit. *Diese Zeitschrift.* 1911. Bd. LXIX. — *Ebenda.* 1912. Bd. LXXII.



Er benutzte, um alle Fehlerquellen nach Möglichkeit auszuschalten, etwa 6000 (Anfangszahl) aus der Puppe gezüchtete Gl. morsitans und ging von 13 verschiedenen menschlichen Trypanosomenstämmen aus. 11 von den Stämmen waren in verschiedenen Gegenden des langgestreckten Seengebietes gewonnen und 2 waren in Affen vom Viktoriasee geschickt. Es waren im ganzen 17 verschiedene Versuche angestellt, von denen 14 zu einem positiven Resultate führten. Um das prozentuale Verhältnis der infektiösen Fliegen festzustellen, teilte Taute 100 Fliegen (Versuch Nr. 13) in Gruppen von je 5, die er an 20 verschiedenen Affen fütterte. Es erkrankten im ganzen 4 Tiere; es mußten also mindestens 4 Prozent der verwendeten Fliegen infektiös geworden sein. Am Tanganika war demnach die gewöhnliche Tsetsefliege wohl befähigt, die Rolle eines Wirts für den Erreger der Schlafkrankheit zu spielen und die Seuche zu übertragen.

Bald nach Abschluß des Versuches wurden auch in Deutsch-Ostafrika und zwar am oberen Rowuma im Bezirk Ssongea eine kleine Zahl von Schlafkrankheitsfällen ermittelt, für deren Entstehung nicht die Gl. palpalis, sondern aller Wahrscheinlichkeit nach die Gl. morsitans in Betracht kam.

Um sicher zu entscheiden, ob das negative Ergebnis jener ersten Experimente am Viktoriasee nicht doch durch irgend einen unbekannt gebliebenen Versuchsfehler bedingt, oder ob es die Folge eines natürlichen Gesetzes war, beschlossen wir — im Januar 1912 — die Untersuchungen in der gleichen Jahreszeit und am gleichen Ort wie früher noch einmal zu wiederholen. In der bekannten Weise[1] gingen wir von 6 verschiedenen Stämmen menschlicher Trypanosomiasis aus und benutzten in 14 Experimenten im ganzen 1402 im Laboratorium gezüchtete Gl. morsitans, deren Puppen wir uns von einer kleinen im Morsitansgebiet gelegenen Versuchsstation vier Tagemärsche weit herbeibringen ließen. 12 Versuche verliefen negativ, sie wurden bis zum 70. Tage ausgedehnt; nur zwei, Nr. 5 und Nr. 12, führten zu einem positiven Resultat. — Das Experiment Nr. 12 sei hier in extenso mitgeteilt, um die Arbeitsmethode noch einmal zu demonstrieren:

Experiment Nr. 12.

Beginn 8. VI. 12 am Viktoriasee in der Nähe von Schirati Es kamen zur Fütterung:

Vom 1.—4. Tage 100 Glossinen am schlafkranken Affen Nr. 5 (am 5. und 6. Tage wurde nicht gefüttert).

[1] Kleine und Taute, Trypanosomenstudien. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1911. Bd. XXXI. Hft. 2.



Vom 7.—17.	Tage	89	Glossinen	am gesunden	Affen	Nr.	106.	Affe bleibt dauernd gesund.
„ 18.—21.	„	80	„	„	„	„	107.	desgl.
„ 22.—25.	„	78	„	„	„	„	108.	desgl.
„ 26.—30.	„	73	„	„	„	„	109.	Affe erkrankt an Trypanosomiasis.
„ 31.—35.	„	62	„	„	„	„	110.	desgl.
„ 36.—40.	„	57	„	„	„	„	111.	desgl.
„ 41.—48.	„	52	„	„	„	„	112.	desgl.

Das Experiment ergibt, daß Affe Nr. 109 und dann fortlaufend alle anderen Affen an Trypanosomiasis erkrankten. Die übertragende Fliege war also zwischen dem 26. und 30. Tage infektiös geworden. Um die Zahl der infektiösen Fliegen festzustellen, wurden die am 49. Tage noch am Leben befindlichen 47 Fliegen in kleine Gruppen geteilt, die am 49. und 50. Tage an verschiedenen gesunden Affen gefüttert wurden, und zwar in folgender Weise:

Nr. der Gruppe	Zahl der Fliegen	Gefüttert am gesunden Affen Nr.:	Resultat
I	9	113	Affe bleibt dauernd gesund.
II	6	114	desgl.
III	9	115	desgl.
IV	8	116	Affe erkrankt an Trypanosomiasis.
V	5	117	Affe bleibt dauernd gesund.
VI	6	118	desgl.
VII	4	119	desgl.

Am 51. Tage wurden die überlebenden Fliegen sämtlicher Gruppen getötet und untersucht. Im Darminhalt einer Fliege der Gruppe IV fanden sich außer Entwicklungsstadien auch viele fertige Trypanosomen. Diese eine Fliege der Gruppe IV, die den Affen Nr. 116 infizierte, hatte also auch alle vorher erkrankten Affen infiziert.

In dem anderen positiven Experiment waren zwei Glossinen infektiös geworden, im ganzen demnach von 1402 Fliegen nur 3 = 0·21 Prozent. Von 400 Glosinen, die in den negativen Versuchsreihen 70 Tage lebten und dann getötet wurden, hatten 10 = 2·5 Proz. zahlreiche Entwicklungsformen von Trypanosomen im Darminhalt. Wir sahen erneut die interessante Beobachtung bestätigt, daß die Entwicklung des Tr. gamb. in der Gl. mors. zwar beginnt, aber trotz hinreichender Zeit häufig zu keinem Ende kommt.



Als Ergebnis der früheren und der letzten Untersuchungen fällt der geringe Prozentsatz auf, in dem am Viktoriasee die Infektion der Gl. mors. mit Tr. gamb. gelingt. Der Gegensatz zum Tanganika ist erheblich, und es tritt klar zutage, daß die klimatischen Verhältnisse auf die Entwicklung der Parasiten in den Fliegen einen fördernden oder hemmenden Einfluß ausüben. Hiernach würde es uns nicht überraschen, wenn außerhalb der Seengebiete und einiger anderer, besonders heißer und feuchter Gegenden bei späteren Versuchen im Innern Ostafrikas es sich als unmöglich herausstellen sollte, den Erreger der Schlafkrankheit durch Tsetsefliegen zu übertragen.

Daß wir die Seuche hauptsächlich in den Gebieten der Gl. palp. finden, ist vielleicht deshalb der Fall, weil eben die Gl. palp. in besonders feuchten und heißen Gegenden lebt, d. h. unter jenen klimatischen Bedingungen, die für die Entwicklung des Tr. gamb. nötig sind. Ob außerdem noch ein besonderer innerer Connex zwischen Gl. palp. und dem Tr. gamb. besteht, ist nicht entschieden. Die Palpalis scheint allerdings den Parasiten (z. B. am Viktoriasee) an Orten zu übertragen, wo die Morsitans dazu nicht imstande ist. Sicher wissen wir dies aber nicht. Bei unseren Versuchen, die Gl. mors. durch das Tr. gamb. zu infizieren, unterließen wir leider Parallelversuche mit Gl. palp., und es ist nicht ausgeschlossen, daß genau an den gleichen Orten, wo wir die Morsitans nicht infizieren konnten, zur gleichen Zeit auch die Gl. palp. nicht infektiös geworden wäre. Wir halten für möglich, daß in manchen Schlafkrankheitsgebieten die Palpalis nicht zu allen Zeiten das Tr. gamb. zur Fortentwicklung bringt, sondern daß die Infektion nur unter besonderen Umständen, z. B. in einer sehr warmen und reichlichen Regenperiode erfolgt. Da infektiöse Fliegen erwiesenermaßen recht lange am Leben blieben, würde solches Geschehen bei dem chronischen Verlauf der Krankheit dem Beobachter entgehen. — Roubaud[1] hat übrigens über den Einfluß von trockener und feuchter Luft auf die Rüsselinfektion der Gl. palp. mit Tr. cazalboui einige Beobachtungen gemacht. Doch ist ihre Zahl zu gering, um Schlußfolgerungen zuzulassen. Daß bei der Entwicklung dieses Parasiten Witterungseinflüsse eine Rolle spielen, scheint gewiß. Die englische Kommission sah die Entwicklungszeit in Uganda über doppelt so lang als die französischen Forscher am oberen Niger und in Dahomey.[2]

Bevor wir am Viktoriasee unsere Versuche beendigt hatten, gelang

[1] *Bulletin of the Sleeping Sickness Bureau.* 1910. Vol. II. Nr. 22. p. 395.

[2] *Ebenda.* 1912. Vol. IV. Nr. 37. p. 169.

es Kinghorn und Yorke[1], in Nord-Rhodesia das dem Tr. gamb. nahe stehende Tr. rhodesiense mit der Gl. mors. mühelos zu übertragen. In Uganda übertrug ferner Duke[2] das Tr. nanum mit der Gl. palp. Wir[3] selbst fanden diesen Parasiten früher wiederholt in einer Gegend, wo es keine Gl. palp., sondern Gl. mors. gibt.

Auf Grund der geschilderten Tatsachen stehen wir bis auf weiteres auf den Standpunkt, daß in Afrika unter geeigneten klimatischen Bedingungen jede der bekannten Trypanosomenarten, wie Trypanosoma brucei, gambiense, congolense, cazalboui, nanum sich in jeder Glossinenspezies entwickeln kann. Die Art der Seuchenbekämpfung in Deutsch-Ostafrika wird durch unseren veränderten Standpunkt nicht berührt, denn praktisch ist in der Kolonie die Schlafkrankheit in überwiegender Wichtigkeit durchaus an die Anwesenheit der Glossina palpalis gebunden. Finden sich aber im Laufe der Zeit vereinzelte Herde anderer Ätiologie, so wird man bei rechtzeitiger Aufmerksamkeit sie vernichten können.

---

[1] A. Kinghorn and W. Yorke, On the Transmission of Human Trypanosomes by Gl. morsitans, Westw., and on the Occurrence of Human Trypanosomes in Game. *Annales of the Liverpool School of Tropical Medicine.* 1912.

[2] *Bulletin of the Sleeping Sickness Bureau.* 1912. Vol. IV. Nr. 36. p. 139.

[3] Kleine und Fischer, Die Rolle der Säugetiere bei der Verbreitung der Schlafkrankheit usw. *Diese Zeitschrift.* 1911. Bd. LXX. S. 18.

[Aus dem staatlich-hygienischen Institut der freien und Hansestadt Hamburg.]
(Direktor: Prof. Dr. Dunbar. Abteilungsvorsteher: Prof. Dr. Kister.)

Über ein Berkefeldfilter mit automatischer Reinigung.

Von

Oberarzt Dr. **Aumann,**
kommandiert zum Institut.

Unter den Gründen, die einer ausgedehnteren Verwendung von Berkefeldfiltern im Großbetriebe hinderlich im Wege standen, war die Schwierigkeit ihrer Bedienung nicht einer der letzten. Die notwendige mechanische Reinigung und das zur Erzielung keimfreien Wassers erforderliche Auskochen der Filterkerzen stellte an einen Privathaushalt schon hohe Anforderungen, die bei Versorgung umfangreicherer Anstalten durch Filteranlagen, bei denen eine größere Anzahl Zylinder (bis zu 50 und mehr) in sogenannten „Filtertöpfen" vereinigt und zu Batterien angeordnet sind, bedeutend gesteigert werden. Auf Grund dieser Schwierigkeiten schrieb Kirchner[1], daß der Gebrauch von Berkefeldfiltern „sich vom praktischen Standpunkte aus nicht zur Verwendung im großen" empfehle, „da seine Leistungsfähigkeit nur durch häufig wiederholte, umständliche und bei der Brüchigkeit des Filtermaterials gefährliche Reinigungsmaßregeln wieder hergestellt werden" könne.

Ich habe daher bei der Bedeutung, die eine leichte Gewinnung einwandfreien Wassers für gewisse gewerbliche sowie sämtliche Genußzwecke hat, auf Anregung von Dr. L. Schwarz gern die Gelegenheit benutzt, ein von der Berkefeldfilter-Gesellschaft Celle freundlichst zur Verfügung gestelltes „Berkefeldfilter mit automatischer Reinigung D.R.P." auf seinen Wert für die Praxis zu prüfen.

[1] Kirchner, *Diese Zeitschrift.* 1893. Bd. XIV. S. 315.



Es ist allerdings bekannt, daß alle Kleinfiltersysteme — mögen es nun Pasteur, Chamberland oder Berkefeld usw. sein — bei Wasserversorgungsanlagen erst in letzter Linie heranzuziehen sind, da ihnen doch zu große Mängel, wie rasches Versagen in bakteriologischem Sinne, Nachlassen der Ergiebigkeit schon nach kurzer Zeit, leichte Zerbrechlichkeit der Filterkerzen anhaften, Mängel, die sich auch trotz zahlreicher

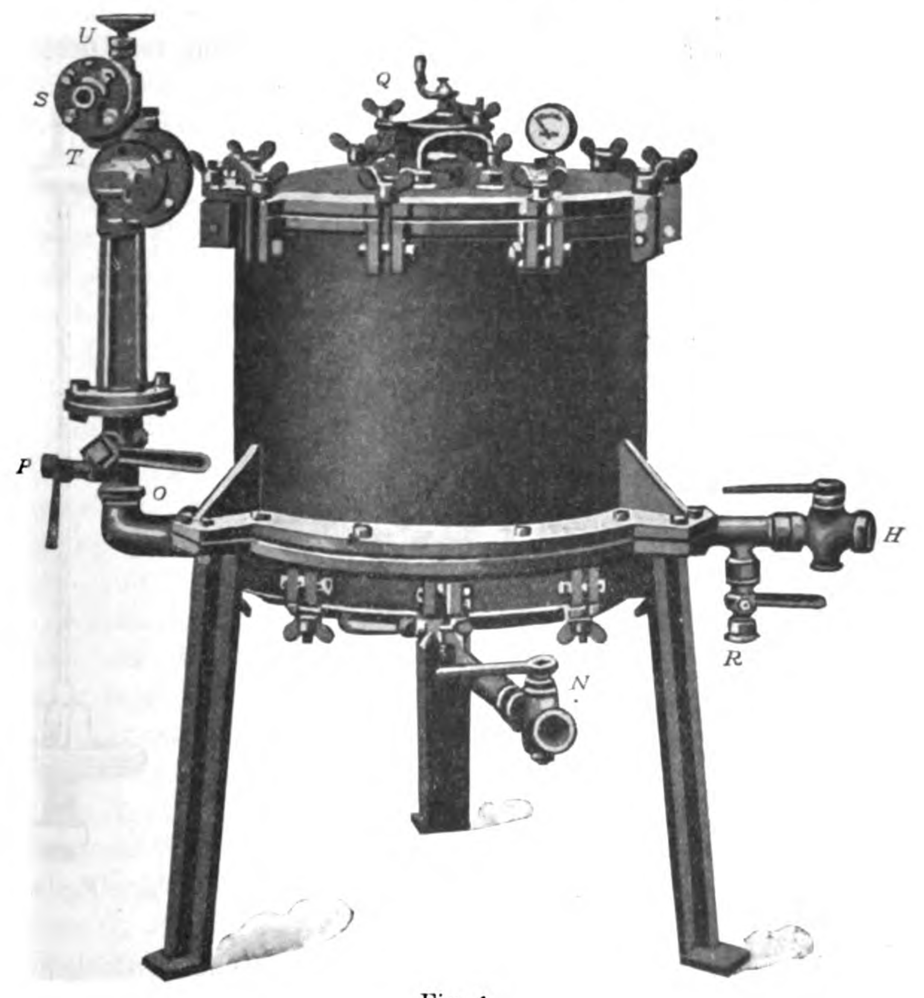


Fig. 1.

Verbesserungen zurzeit noch nicht haben beseitigen lassen. Immerhin wird man in manchen Fällen, wie etwa bei Fehlen einer einwandfreien zentralen Wasserversorgungsanlage oder zu besonderen Zwecken auf eines der obengenannten Filter zurückgreifen müssen, und hierbei wird die Art der Reinigungsmöglichkeit eine nicht geringe, wenn nicht eine ausschlaggebende Rolle spielen.

Das von mir untersuchte Filter besteht, unter Zugrundelegung der von der Berkefeldgesellschaft in ihrem Prospekt gegebenen Beschreibung, aus 31 Filterelementen, die in einem gemeinschaftlichen Gehäuse angeordnet sind (siehe Fig. 1). Jeder einzelne Filterkörper *A* (siehe Fig. 2) — die bekannten zylindrischen Hohlkörper aus gebrannter Infusorienerde — ist durch Zugstangen A_2 (siehe auch Fig. 3) mit Schraubenmuttern A_3 derartig zwischen zwei Metallscheiben (B_1 und B_2) im Boden des Filtergehäuses befestigt, daß filtriertes und unfiltriertes Wasser durch vier Dichtungsringe sicher getrennt sein sollen. Diese Häufung von Dichtungs-

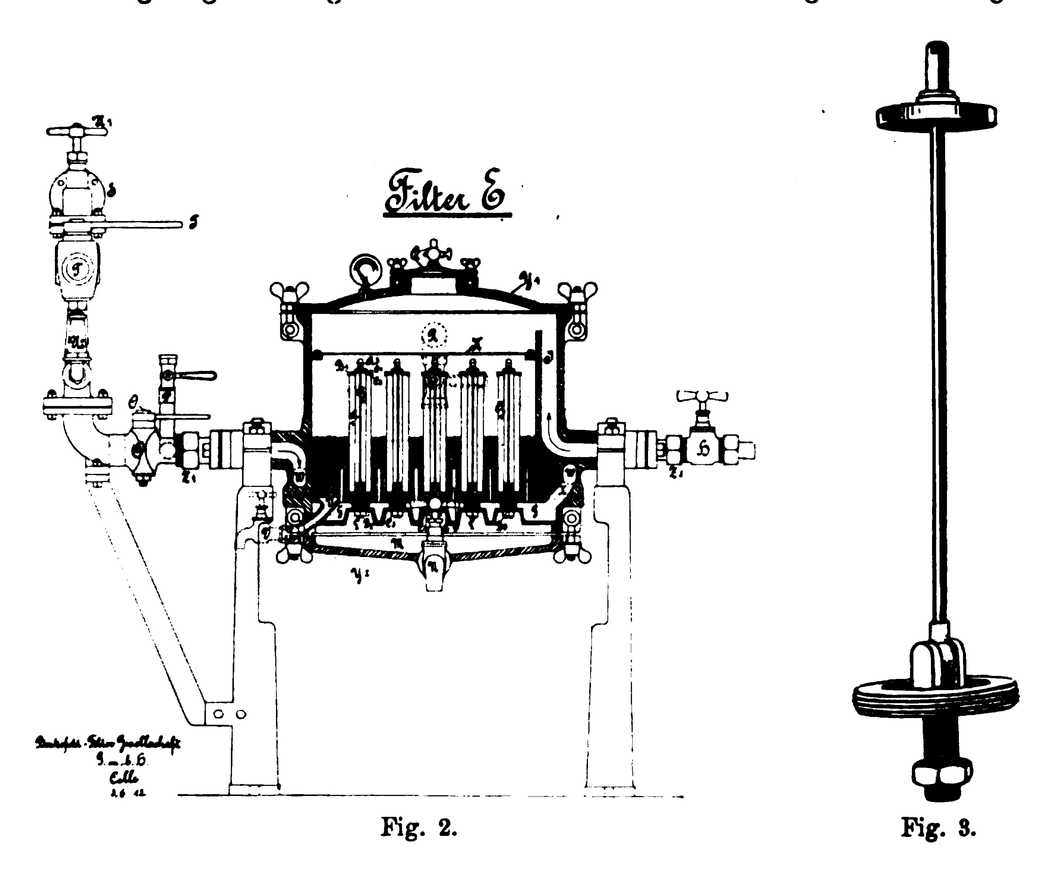


Fig. 2. Fig. 3.

ringen muß ich als einen Nachteil des Apparates bezeichnen; sie läßt sich aber bei der gewählten Anordnung nicht vermeiden. Der Raum zwischen den einzelnen Filterelementen und dem Filtergehäuse ist bis zu einer Höhe von ungefähr 18 cm von einem losen, körnigen Reinigungsmaterial, in unserem Falle harte Anthracitkohle von etwa 6 mm Korngröße, umgeben. Die Metallscheiben B_2 haben in dem über die Filterkörper hinausgeführten Rande Düsen *E*, die ebenso wie die Düsen in den Rohrstücken *F* mit der Luftzuführungskammer *G* in Verbindung stehen. Diese Anordnung ist notwendig für die weiter unten zu besprechende Reinigungsmethode.

Die Filtration erfolgt unter Pumpen- oder Leitungsdruck, und zwar am besten mit 1 bis 2 Atmosphären; 3 bis 4 Atmosphären sollen zweckmäßigerweise nicht überschritten werden. Der Apparat soll allerdings bis zu 5 Atmosphären aushalten können. Vor der Inbetriebsetzung des Apparates ist jedesmal von einer mitgelieferten Aufschwemmmasse (Infusorienerde) ein gehäufter Eßlöffel voll — nach meinen Erfahrungen empfiehlt sich eine etwas größere Menge — in einem Gefäß mit Wasser gut aufzurühren und nach Abnahme des kleinen Deckels mit Lufthahn Q in das Filtergehäuse einzugießen. Das Rohwasser tritt unter Druck durch den Hahn H und das Rohr J in das Filtergehäuse ein, fließt durch das in dem oberen Teil des Raumes befindliche Sieb K und reißt dabei die aufgeschwemmte Infusorienerde mit, die sich auf den einzelnen Filterkörper niederschlägt und diese mit einem feinen Überzug überzieht. Das zu filtrierende Wasser durchdringt dann von außen nach innen die Filterkörper A, aus denen es durch die Rohrstücke L in einen Sammelraum M abfließt, und wird durch den Ablaufhahn N weiter in Reservoire oder in das Leitungsnetz geleitet. Die ersten Liter Wasser des Filtrats neuer Filterkörper sind durch Rohrmehl usw. getrübt und daher fortzugießen.

Sinkt die Ergiebigkeit des Filters zu sehr und läßt die Leistung in bakteriologischem Sinne nach, so ist wie auch sonst bei Filtern eine Reinigung nötig. Da die Abnahme der Ergiebigkeit und der bakteriologischen Leistung von der Menge und der Beschaffenheit aller im Wasser befindlichen „Unreinigkeiten“ abhängig und somit bei jedem Wasser verschieden ist, so läßt sich hiernach eine bestimmte Frist für die Betriebsdauer des Filters zunächst nicht angeben. Diese ist vielmehr für jedes einzelne Wasser experimentell zu bestimmen.

Während bei den bisherigen Systemen die Filter zur Reinigung auseinandergenommen werden mußten, soll bei diesem Modell die mechanische Reinigung auf eine als „einfach, sauber“ und doch „sicher“ bezeichnete Weise durch Spülung und selbsttätige Scheuerung stattfinden. Nach Abschluß der Zu- und Abflußhähne H und N, sowie Öffnung der Hähne O, P und R und Abnahme des kleinen Deckels mit Lufthahn Q wird mittels eines an eine Dampfzuleitung von etwa 3 Atmosphären angeschlossenen Dampfstrahlgebläses die durch den Lufthahn T angesaugte Luft unter Druck zusammen mit dem durch Hahn P zufließenden Spülwasser durch den rings um das Filter laufenden Kanal W mit seinen Abzweigungen X in die Kammer G und von dort durch die Düsen E und F nach oben geleitet. Hierdurch wird das Reinigungsmaterial in heftig wirbelnde Bewegung gebracht, so daß die einzelnen Kohlekörner die Filterkörper in der ganzen Länge von unten nach oben und umgekehrt bestreichen müssen. Dadurch wird einmal der der Oberfläche aufliegende



Schmutz abgescheuert, zugleich aber auch die Filtermasse in geringem Grade abgeschliffen. Die abgescheuerten und abgeschliffenen Massen werden mit dem von dem gleichzeitig mitgewaschenen Reinigungsmaterial gewonnenen Schmutz durch das während der Reinigung zuströmende Rohwasser bei *R* aus dem Apparat herausgeschwemmt. Die Luft entweicht aus dem zu öffnenden kleinen Deckel *Q*. Nach genügend langer Reinigungsdauer ist das Filter nach Umschalten der in Betracht kommenden Hähne wieder gebrauchsfähig. Die Dauer einer einzelnen Reinigung ist je nach der Art des Wassers eine verschieden lange und soll nach Angaben der Firma bei sehr schlickigem Wasser etwa 10 Minuten betragen. Während der Reinigung ist 2 oder 3 mal das Spülwasser abzustellen, so daß die Druckluft allein wirkt; zum Schlusse läßt man das Spülwasser allein etwa 2 Minuten durchströmen, um den innerhalb des Apparates befindlichen Schmutz herauszuwaschen.

Die Untersuchungen P. Schmidts[1] an Dünnschliffen von mit Bakterien verstopften Berkefeldfiltern haben ergeben, „daß die Verstopfung nur ganz an der Oberfläche der Filterkerzen stattfindet, so daß eine fast vollständige Reinigung auf mechanischem Wege durch rückläufige Spülung möglich ist“.

In schöner Weise wurden diese Feststellungen von Hesse[2] weiter ausgebaut. Aus seinen Mitteilungen ist auch der Wert des jedesmaligen Zusatzes der Infusorienerde klar zu ersehen, so daß ich bezüglich dieser Fragen auf die erwähnten Veröffentlichungen verweisen kann.

Es ist danach sicherlich mit Recht als ein Vorteil der Berkefeldfilter zu bezeichnen, daß sie sich bei der Reinigung abschleifen lassen, während die aus hartgebrannten Steinmassen oder Porzellan hergestellten Filterkörper diesen Vorteil nicht haben, so daß deren Ergiebigkeit sich also ständig verringert. Andererseits wird natürlich die Lebensdauer der Filter durch diesen Reinigungsmodus erheblich herabgesetzt, so daß sie nach ungefähr 150 Reinigungen (bei einer jedesmaligen Reinigungsdauer von etwa 10 Minuten) so weit abgescheuert sind, daß mit einer sicheren Filterleistung nicht mehr gerechnet werden kann und eine Auswechselung der Filterzylinder stattzufinden hat.

Die Auswechselung der Filterkörper und die Kontrolle der Befestigungen ist meiner Meinung nach zu kompliziert und erfordert zur Erzielung einwandfreier Wasserlieferung ein sehr exaktes Vorgehen. Nach Abnahme des oberen Deckels Y_1 und des Siebes *K* wird das auf einem Fußgestell gelagerte Filter um seine Achse gedreht,

[1] P. Schmidt, *Diese Zeitschrift*. 1910. Bd. LXV. S. 422 ff.
[2] Hesse, *Ebenda*. 1912. Bd. LXXI.

um zunächst das Reinigungsmaterial zu entfernen. Es empfiehlt sich, dabei das Filtergehäuse auszuspritzen zur Beseitigung etwa festgeklebten Reinigungsmaterials. Sodann sind die Schraubenmuttern A_3 und die Metallplatten B_1 mit den Dichtungsringen C_1 und C_2 abzunehmen, so daß die auszuwechselnden Filterzylinder leicht herausgehoben werden können. Hieran schließt sich zweckmäßig auch eine Kontrolle und eventuelle Auswechselung des unteren Dichtungsringes C_3, die allerdings, da sie, wie bereits oben betont, sehr genau zu erfolgen hat und dabei sehr umständlich ist, nur im Notfalle vorgenommen werden sollte. Eine solche Kontrolle hat aber unter allen Umständen stets stattzufinden, wenn die bakteriologischen Untersuchungen bzw. die Beobachtung der Ergiebigkeit auf Undichtigkeiten hinweisen, ohne daß irgend welche Mängel an den Filterkerzen selbst nachweisbar sind.

Zu diesem Zwecke ist der untere Deckel Y_2 ebenfalls abzunehmen und die Schraubenmuttern B_3 sind zu lösen. Die Zugstangen A_2 können jetzt entfernt werden, und die Dichtungsringe C_4 sind zugänglich, die nun auf ihre richtige Lage nachgesehen werden können.

Bei der Herausnahme der Filterkerzen achtet man zweckmäßigerweise darauf, ob die durch die Dichtungsringe C_2 und C_3 gedeckten Flächen der Kerzen weiß bzw. hell geblieben sind. Die geringsten Undichtigkeiten sind durch Braun- bzw. Dunkelwerden der Filtermasse leicht zu erkennen, so daß dieses Kennzeichen rasch auf schlecht liegende Dichtungsringe hinweist.

Nach der Einlage neuer Dichtungsringe, die aber unbedingt genau an ihrem Platze liegen müssen, erfolgt die Zusammensetzung des Filtersystems in umgekehrter Reihenfolge wie beschrieben.

Ebenso wie die Reinigung ist auch die Sterilisation, die zur Erzielung eines keimfreien Filtrats in bestimmten Zeitabschnitten vorgenommen werden muß, im Anschluß an die Reinigung ohne Auseinandernehmen des Filters leicht ausführbar. Der Sterilisation muß stets eine Reinigung vorhergehen; nur wenn das Filter zum ersten Male in Betrieb genommen wird, genügt vor der Sterilisierung eine Durchtränkung der Filterkerzen mit Wasser; denn zur Vermeidung von Schädigungen der Filterkerzen ist es notwendig, daß die Zylinder sich im nassen Zustande befinden, da nur dann die Erhitzung des Apparates ganz allmählich vor sich geht und so ein allzu schneller Temperaturwechsel, gegen den die Filterkerzen sehr empfindlich sind, vermieden wird.[1] Nach der Reinigung und Entleerung des Filters durch Hahn R wird am zweckmäßigsten strömender

[1] *Journal of Hygiene.* 1909. Vol. IX. Nr. 1. S. 35.



Wasserdampf von höchstens 2 Atmosphären Spannung **langsam**, zur Vermeidung einer zu schnellen Erhitzung der Filterkörper, bei *O* in das Filtergehäuse eingeleitet. Der Dampf treibt zunächst unter allmählichem Erwärmen des Apparates das im Filter befindliche Wasser aus und strömt schließlich in vollem Strahl aus dem Hahn *N*. Von diesem Zeitpunkt an beginnt die eigentliche Sterilisation, die noch 30 Minuten dauern soll, um eine volle Sterilisierung der gesamten Anlage zu erreichen. Nach Absperrung des Dampfzutritts kann dann sofort wieder mit der Filtration begonnen werden. Da das einströmende kalte Wasser nicht unmittelbar die Filter trifft, sondern erst an den metallischen Wänden erwärmt wird, so erfolgt jetzt die Abkühlung des Apparates ganz allmählich und es wird wiederum eine Schädigung der Kerzen vermieden.

Die Untersuchungen sollten nun ergeben, ob einmal die so einfach erscheinende Reinigungsmethode tatsächlich geeignet wäre, unter Entlastung des Betriebspersonals und Schonung der Filterkerzen eine sichere Reinigung herbeizuführen und damit die Filtrationsgeschwindigkeit der Filter voll wieder herzustellen; des weiteren galt es, den Nachweis zu erbringen, wie weit tatsächlich mit einer Sterilisationswirkung — auch wiederum ohne Schädigung des Filtermaterials — zu rechnen war. Daß der bakteriologische Effekt sowie die Ergiebigkeit gegenüber den übrigen Filtern durch die Art der Anordnung usw. irgendwie geändert werden könnte, war naturgemäß nicht zu erwarten und hat sich, wie ich gleich bemerken will, auch bei den Versuchen nicht ergeben.

Da unfiltriertes Wasser von dem erforderlichen Druck (1 bis 2 Atmosphären) aus äußeren Gründen nicht benutzt werden konnte, wurde das Filter in einem zur Stadtwasserkunst gehörigen Gebäude, wo die zur Reinigung des Filters benötigte Druckluft zur Verfügung stand, an das städtische Leitungsnetz angeschlossen. Hrn. Bauinspektor Holthusen spreche ich bei dieser Gelegenheit für die freundliche Erlaubnis zur Aufstellung des Filters meinen verbindlichsten Dank aus.

Nach vorschriftsmäßiger Reinigung, Sterilisation und Zusatz von Infusorienerde wurde die erste Prüfung ohne Zusatz von Testmaterial vorgenommen, um einen Anhaltspunkt für die Leistungsfähigkeit der Filter bei ganz geringer Belastung zu erhalten.

Ich lasse in nachstehender Tabelle das Ergebnis dieser Prüfung folgen:



Tabelle I.

Datum	Lieferungs-vermögen in 6 Stunden cbm	Probe-entnahme um	Wieviel Zeit nach Beginn	Keimzahl		Druck
				Rohw.	Filtrat	
3. VI. 12. Beginn 4⁰⁰ p. m.		4³⁰	½ Stunde	23	0	2·0
		6⁰⁰	2 Stunden	18	0	
10⁰⁰ p. m.	17·0	—	—	—	—	
4. VI. 12. 4⁰⁰ a. m.	17·0	—	—	—	—	
10⁰⁰	10·3	10⁰⁰	18 Stunden	21	0	3·0
4⁰⁰ p. m.	3·0	4⁰⁰	24 „	15	0	

Dieser Versuch ergab somit, daß die Filter während einer 24 stündigen Betriebsdauer keimfreies Wasser lieferten, also ein für die Beurteilung der Dauer der Gebrauchsfähigkeit — gemessen an der bakteriologischen Leistung — befriedigendes Ergebnis.

Dagegen war die Menge des gelieferten Wassers von 34·0 cbm innerhalb der ersten 12 Stunden nach weiteren 12 Stunden auf ungefähr die Hälfte, nämlich 15·3 cbm gesunken, so daß jetzt der Lieferungseffekt nur noch ein sehr geringer war. Bei Berechnung der 6 stündigen Lieferfähigkeit wird dieses Ergebnis noch ungünstiger (innerhalb der letzten 6 Stunden nur 5 cbm gegenüber 17 cbm im Beginn). Wegen des erheblichen Nachlassens der Ergiebigkeit wurde dieser Versuch dann abgebrochen. Da diese Prüfung mit einwandfreiem Leitungswasser vorgenommen wurde, so liegt der Schluß nahe, daß bei Verwendung unfiltrierten Wassers das Leistungsvermögen der Filter gerade bezüglich der Wasserförderung in noch kürzerer Zeit ein unbefriedigendes sein würde.

Die Wechselbeziehungen zwischen bakteriologischer Leistung und Wasserförderungsvermögen bei den Berkefeldfiltern überhaupt sind zur Genüge bekannt. Ich habe sie in nachstehendem Diagramm zur Darstellung gebracht, das bei einer früheren Prüfung gewonnen wurde (Fig. 4).

Die weiteren Prüfungen wurden nun unter Zusatz von Bakterienaufschwemmungen vorgenommen. Als Testmaterial wurden Bacterium coli, Bacterium prodig. und Leuchtvibrionen gewählt, die zur Beurteilung des Leistungsvermögens gegenüber den in Frage kommenden Krankheitserregern (Typhus, Cholera usw.) die sichersten Anhaltspunkte geben und zugleich des bei solchen Prüfungen immerhin etwas schwierigen Arbeitens mit pathogenen Keimen entheben. Neben den zur Bestimmung der Keimzahl mit 1·0 ccm beschickten Gelatineplatten wurden noch 10 und 200 ccm

Gelieferte Wassermenge in cbm
Keimzahlen
Gelieferte Wassermenge
Keimzahl Rohwasser
" " Filtrat
Uhr
Tag
22/XI 1.
23/XI. 2.
24/XI 3.
25/XI 4.
26/XI. 5.
27/XI. 6.
28/XI 7.

Fig. 4.



mit den für die verschiedenen Testbakterien geeignetsten Nährmedien angereichert und auf spezifische Keime untersucht.[1] Zugleich wurden bei den einzelnen Prüfungen mehrmalige Kontrollen nach dem von Hesse[2] angegebenen Verfahren vorgenommen. Hierbei gelangten jedesmal 5 Liter filtrierten Wassers zur Untersuchung.

Nach Abschluß eines jeden Versuches und vor Beginn einer neuen Prüfung wurden Reinigung und Desinfektion des Apparates nach der gegebenen Vorschrift ausgeführt, so daß ein sicheres Urteil über den Wert und die Brauchbarkeit dieses Verfahrens gewonnen werden konnte.

Bevor ich die erzielten Resultate zusammenfassend bespreche, will ich in nachstehenden Tabellen (II bis IV), die aus den zahlreichen Untersuchungen ausgewählt sind, die Versuchsergebnisse aufführen.

Tabelle II.

Datum	Lieferungsvermögen in 12 Std. cbm	Testbakterien Zusatz um	Probeentnahme um	Wieviel Zeit nach Beginn	Keimzahl Filtrat	Anreicherung 10	Anreicherung 200	Bemerkungen
4.VI. 12. Beginn 5^{00} p. m.		Bact. coli, 5 Agarröhr.						
			5^{30}	1/2 Std.	0	—	-	
			6^{00}	1 „	0	—	—	
11^{00} p. m.	6·1		—		—	—	—	
5.VI. 12.								
5^{00} a. m.	2·9		—	—	—	—	—	
		9^{15}	9^{00}	16 Std.	0	0	0	Hesse –
11^{00}	2·4		11^{00}	18 „	0	0	0	
5^{00}	1·7		5^{00}	24 „	0	0	0	Hesse –

Tabelle III.

Datum	Lieferungsvermögen in 12 Std. cbm	Testbakterien Zusatz um	Probeentnahme um	Wieviel Zeit nach Beginn	Keimzahl Filtrat	Anreicherung 10	Anreicherung 200	Bemerkungen
6.VI. 12. Beginn 2^{00} p. m.		Prodigios. 5 Agarröhr.						
			2^{30}	1/2 Std.	0	0	0	
			4^{00}	2 „	0	0	0	
8^{00} p. m.	5·9		—		—	—	—	
7.VI. 12.								
2^{00} a. m.	2·2		—	—	—	—	—	
8^{00}	1·9		—	—	—	—	—	
		9^{15}	9^{00}	18 Std.	0	0	0	Hesse –
2^{00}	1·5		2^{00}	24 „	0	0	0	Hesse –

[1] Näheres siehe Schwarz u. Aumann, *Diese Zeitschrift.* Bd. LXIX. S. 72.
[2] Hesse, a. a. O.

Tabelle IV.

Datum	Lieferungs-vermögen in 12 Std. cbm	Test-bakterien Zusatz um	Probe-entnahme um	Wieviel Zeit nach Beginn	Keimzahl Filtrat	Anreicherung		Bemer-kungen
						10	200	
26. VI. 12. Beginn 2 00 p. m.		Vibrio 4 Agarröhr.						
			2 30	1/2 Std.	0	0	0	
8 00 p. m.	8·4		—	—	—	—	—	
27. VI. 12.								
2 00 a. m.	3·0		—	—	—	—	—	
8 00	2·9		—	—	—	—	—	
		9 15	9 00	18 Std.	0	0	0	Hesse -
2 00	2·0		2 00	24 „	0	0	0	Hesse -

Aus den angeführten Ergebnissen ist zu ersehen, daß im allgemeinen mit einer durchschnittlichen Gebrauchsdauer von etwa 24 Stunden gerechnet werden kann; dann ist zwar die bakteriologische Leistungsfähigkeit scheinbar noch nicht erschöpft, das Lieferungsvermögen dagegen im allgemeinen bedeutend bis unter die Hälfte der innerhalb der ersten 12 Stunden geförderten Wassermengen gesunken, so daß die gelieferte Wasserquantität in den meisten Fällen wohl nicht mehr ausreichend erscheint. Es muß also längstens nach einer 1tägigen Benutzung des Filters eine Reinigung und Sterilisation des Apparates erfolgen. Daß tatsächlich durch den Reinigungs- und Sterilisationsprozeß die vollständige Filtrierfähigkeit wieder hergestellt wird, und das bakteriologische Leistungsvermögen des Filters ein vollauf befriedigendes bleibt, haben die vorgenommenen Versuche zur Genüge bewiesen. Das Ergebnis sämtlicher Prüfungen war — bei genau montiertem Filter — stets ein praktisch keimfreies Wasser; die geförderten Wassermengen hielten sich während der ersten 12 Stunden immer innerhalb derselben Grenzen, die zwischen 6 und 8 cbm schwankten. Dieses neue Verfahren kann daher mit Recht als praktisch bezeichnet werden und bedeutet einen großen Vorteil gegenüber den bisher notwendigen, umständlichen Reinigungsmethoden. Es ist „einfach, sauber und sicher“. Schwierigkeiten haben sich bei seiner Handhabung nie ergeben.

Da aber bislang eine einfache und schnell zum Ziele führende Kontrolle der sicheren Leistungsfähigkeit noch fehlt und erst das nach Tagen festzustellende Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung abgewartet werden muß, so wird man bei der Benutzung solcher Filter auch trotz der Verbesserung immerhin vorsichtig sein müssen. Zweck-



mäßigerweise wird man jedenfalls bei Anwendung einer größeren Zahl von Einzelapparaten die Filtrate getrennt in besonderen Reservoiren sammeln, da hierdurch eine leichtere Kontrolle gewährleistet wird. Auf diesen Punkt weist bereits die Berkefeldfilter-Gesellschaft mit Recht hin. Eine genaue Beobachtung der Liefermengen gibt dann schon beachtenswerte Hinweise auf etwaige Undichtigkeiten des Filters. Ich bin so des öfteren durch einen plötzlichen Anstieg der Wasserlieferung auf 11, 14 und mehr Kubikmeter innerhalb der ersten 6 Stunden auf Fehler des Filters zeitig hingewiesen worden. Die von **Amann**[1] angegebene „direkte Zählung der Wasserbakterien mittels des Ultramikroskops“ hat sich nach meinen an anderer Stelle ausführlich mitgeteilten Nachprüfungen[2] als nicht geeignet erwiesen, einen sicheren Aufschluß über den Bakteriengehalt eines Wassers zu geben, so daß wir bei Verwendung von Berkefeldfiltern auch weiterhin gezwungen sind, auf den Ausfall der bakteriologischen Untersuchungen zu warten, ehe wir ein auf diese Art gewonnenes Wasser als für menschliche Genußzwecke geeignet bezeichnen dürfen.

Meine Bedenken, die sich mir bei den Untersuchungen mit dem im vorstehenden beschriebenen Filter wegen der Häufung der Dichtungsscheiben aufgedrängt haben, sind bereits an anderer Stelle (S. 262) zur Sprache gebracht, so daß ich auf diesen Punkt nicht nochmals einzugehen brauche. Ich will hier nur bemerken, daß tatsächlich mehrmals Fehlerquellen erhalten wurden, die eben in mangelhafter Abdichtung (ungenaue Lage der Dichtungsscheiben) begründet waren, wie sich bei den jedesmaligen Besichtigungen ergab. Eine zweckdienliche Änderung muß daher wohl als wünschenswert bezeichnet werden.

Ich hätte des weiteren auch gerne gesehen, daß die Zugstangen A_2 (Fig. 3) zusammen mit den oberen Metallscheiben B_1 und B_2 aus einem Stück und massiver hergestellt wären, um so neben einer einfacheren Montierung größere Stabilität und damit auch größere Sicherheit gegen Verschiebungen der Filterkerzen zu gewinnen. Nach Mitteilung der Berkefeldfilter-Gesellschaft, der ich meine Wünsche geäußert habe, sollen jedoch einer solchen Umänderung allzu große Schwierigkeiten entgegenstehen. Es ist daher bei dem sonst recht brauchbaren Filter auch besonderer Wert auf eine genaue und sorgfältige Bedienung zu legen.

---

[1] **Amann**, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1911. Bd. XXIX. Abt. II. Nr. 12 bis 14. S. 381.

[2] **Aumann**, Über den Wert der direkten Zählung der Wasserbakterien mittels des Ultramikroskopes. *Ebenda.* 1912. Bd. XXXIII. Abt. II. Nr. 25. S. 623.



Schlußsätze.

1. Das „Berkefeldfilter mit automatischer Reinigung D.R.P." gewährleistet in Verbindung mit der Sterilisierung eine einfache und saubere Reinigung unter Wiederherstellung der vollkommenen Filtrierfähigkeit.

2. Die Dauer der Gebrauchsfähigkeit, die in erster Linie von dem bakteriologischen Effekt und außerdem von der Ergiebigkeit abhängig ist, beträgt unter den hier gewählten Versuchsbedingungen ungefähr 24 Stunden.

3. Die bei der praktischen Benutzung derartiger Filter erforderliche bakteriologische Kontrolle erschwert infolge der sich dadurch ergebenden Schwierigkeiten die Anwendung dieser Filter.



[Aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des Karolinischen Instituts in Stockholm.]

Pathologische Anatomie und Infektionsweise der Tuberkulose der Kinder, besonders der Säuglinge.

Von

Prof. Dr. G. Hedrén.

Obwohl es von nicht wenigen Autoren behauptet wird, daß die pathologisch-anatomischen Befunde am Sektionsmaterial zu keinen Rückschlüssen über die Eintrittswege der Tuberkulose beim Menschen berechtigen, meine ich jedoch, daß die Zusammenstellung einer größeren Reihe von Beobachtungen so konstante Wiederholung der pathologisch-anatomischen Befunde darstellt, daß durch diese Gesetzmäßigkeit ein in mehreren Beziehungen erhellendes Bild über den Verlauf der Tuberkulose beim Menschen zu erhalten ist. Man darf auch nicht vergessen, daß, obwohl wir ohne die experimentelle Tiertuberkulose nicht weit in der Erforschung der Tuberkulose kommen können, dennoch zu bemerken ist, daß bezüglich der Tuberkulose des Menschen die Tierversuche nur allgemeine Gesichtspunkte geben können. Alle die Möglichkeiten, mit denen wir bei der Erforschung der tuberkulösen Prozesse beim Menschen zu rechnen haben, lehrt uns der Tierversuch; wie es tatsächlich beim Menschen ist, können nur Beobachtungen am Menschen lehren. Liefern die Tierversuche andere Ergebnisse, können sie für die Lehre von der Menschentuberkulose keinen ausschlaggebenden Wert haben.

Geben somit die Tierversuche die nötigen allgemeinen Gesichtspunkte für Beurteilung der Eintrittswegefrage bei der Tuberkulose des Menschen, so liefert dagegen die Forschung der Hygiene über die Infektionsquellen



und die Infektionsgelegenheiten der Tuberkulose direkte Aufschlüsse bezüglich jener Frage. Die von Flügge und seinen Schülern ausgeführten Untersuchungen haben unumstößlich bewiesen, welche Bedeutung die verschiedenen Infektionsquellen in der äußeren Umgebung des Menschen für die Infektionsweise haben und wie vor allem die quantitativen Verhältnisse der Infektion dabei zu berücksichtigen sind. Aus den Ergebnissen ihrer Forschungen kann dann postuliert werden, welche Infektionswege bei der Tuberkulose des Menschen die wichtigsten sein müssen. Wenn nun die pathologisch-anatomischen Sektionsbefunde am Menschen zu denselben Ergebnissen bezüglich der Infektionswege der Tuberkulose führen, wie die Forschung der Hygiene über die Infektionsgelegenheiten, muß es wohl als gesichert angesehen werden, daß die Ergebnisse auch der Wirklichkeit entsprechen.

Die pathologisch-anatomischen Sektionsbefunde am Menschen sind aber nicht nur für die Erforschung der Infektionswege der Tuberkulose auszunutzen, sie belehren auch über die wechselnde Disposition der einzelnen Organe tuberkulös zu erkranken, und wie diese Organdisposition sich bei verschiedenem Alter des Menschen ändert.

Zur Erforschung der Eintrittswege und der weiteren Verbreitung der Tuberkulose beim Menschen sind die tuberkulösen Prozesse bei Kindern besonders geeignet. Denn erstens sind dabei die einzelnen Organe — vor allem die Lungen — in der Regel frei von anderen Veränderungen, die sonst die tuberkulösen Prozesse beeinflussen oder die richtige Beurteilung derselben allerdings erschweren können; des weiteren verläuft die Tuberkulose bei Kindern viel schneller als bei Erwachsenen, wodurch leichter ermöglicht wird, den Prozeß Schritt für Schritt zu verfolgen und schließlich kann man bei Kindern die Organe viel leichter und dadurch genauer in ihrer ganzen Ausdehnung durchmustern als bei Erwachsenen.

Die folgende Darstellung beabsichtigt in erster Hand einen Beitrag zur Frage von der Tuberkulose des Kindes sowie besonders der Säuglingstuberkulose zu liefern, somit auch für die Bedeutung der pathologisch-anatomischen Sektionsbefunde bei der Frage nach der Infektionsweise der Tuberkulose beim Menschen einzutreten. Das Sektionsmaterial meiner Untersuchung ist wohl nicht besonders groß, dafür ist es aber dadurch von Wert, daß das Material nach einheitlichen und schon voraus festgestellten Gesichtspunkten untersucht worden ist. Sämtliche Fälle habe ich als Prosektor an der hiesigen pädiatrischen Klinik während der Jahre 1904 bis 1909 selbst seziert. Das Material für die Untersuchung umfaßt Sektionen an Kindern von einigen Monaten bis zu etwa 12 Jahren alt. Die meisten Kinder des Säuglingsalters sind solche, die sofort nach der Geburt oder in vielen Fällen schon einige Monate alt, ins hiesige Waisen-

haus aufgenommen worden sind. Die Mehrzahl der älteren Kinder ist aus dem Kinderhospital „Kronprinzessin Lovisa“. Die ganze Zahl der an den genannten Anstalten von mir während der Jahre 1904 bis 1909 ausgeführten Sektionen beträgt 690 Fälle. Von jenen 690 Fällen stammen 471 aus dem Waisenhause. Unter diesen 471 Sektionen betreffen 415 Kinder, die unter 1 Jahre alt waren. Bei den 471 Sektionen lagen tuberkulöse Veränderungen in zusammen 60 Fällen vor, von denen 39 Fälle Kinder unter 1 Jahre sind, die übrigen 21 Fälle kommen auf Kinder, die fast nie über 2 Jahre alt waren. Es kommen somit auf 415 Sektionen an Waisenhauskindern unter 1 Jahre alt 39 Fälle von Tuberkulose, was einer Prozentzahl von 9·39 entspricht; die Prozentzahl für Tuberkulose im ganzen beträgt bei diesen Kindern 12·73. Die meisten Fälle betreffen Kinder während der ersten 9 Monate, somit während der eigentlichen Säuglingsperiode. Im übrigen sind die Zahlen zu klein, um für eine statistische Bearbeitung zu dienen. Das Material aus dem Kinderkrankenhause beträgt 219 Sektionen, wobei in 139 Fällen tuberkulöse Veränderungen nachgewiesen wurden; in nur 8 von diesen Fällen war das Kind unter 1 Jahre.

Das gesamte Material umfaßt also 199 Sektionen tuberkulöser Kinder, davon 47 an Kindern unter 1 Jahre alt. Bei den Sektionen war das leitende Prinzip vor allem die Lymphdrüsentuberkulose in Beziehung zum Quellgebiete der Drüsen genau zu untersuchen, um erstens das Vorhandensein oder Fehlen von älterer Tuberkulose im betreffenden Gebiete zu erforschen, zweitens die nähere Beziehung zwischen einem tuberkulösen Herde im Quellgebiete und der Lokalisation der Tuberkulose in den regionären Lymphdrüsen zu verfolgen. Die von Parrot[1] schon 1876 veröffentlichten Beobachtungen, die später von Kuss[2] in seiner ausgezeichneten Arbeit weiter fortgesetzt sind, waren das Vorbild meiner Untersuchungen. Ich war jedoch der Meinung, da ich meine Untersuchungen nach im voraus festgestellten Gesichtspunkten begann, daß erst dann möglicherweise allgemein gültige Schlußfolgerungen zu ziehen sein würden, wenn durch von mehreren Seiten in verschiedenen Ländern und also bei immer mehr oder weniger wechselndem Material gemachte Beobachtungen eine Regelmäßigkeit im Ergebnisse erhalten worden wäre. Da meine Untersuchungen besonders die Tuberkulose der Säuglinge bezwecken, wird bei jedem einzelnen Sektionsfall von Kindern unter 1 Jahre ein kurzer Sektionsbericht mitgeteilt, während die Sektionsfälle älterer Kinder des Raumes wegen in Zusammenfassung vorgelegt werden. Um die

[1] Parrot, *Soc. de biol.* 1876. p. 308.

[2] Kuss, De l'hérédité parasitaire de la tuberculose humaine. *Thèse.* Paris 1898.



tuberkulösen Organveränderungen in ihrer Beziehung zu den regionären Lymphdrüsen leichter zu veranschaulichen, wurde bei der einzelnen Sektion immer ein Diagramm gezeichnet, das zwar insoweit schematisch ist, als es bei dem jeweiligen Fall das Totalbild der Veränderungen darstellt, sonst aber beim Sektionstisch genau nach dem Befunde gezeichnet worden ist. Auf dem Diagramm sind die betreffenden Veränderungen folgendermaßen angegeben:

Lungen: Größere, käsige Herde = ●; Kaverne = ⊙
Große käsige Pneumonien = ▤; Lymphdrüsen: Normale Drüsen = 0;
Verkäste Drüsen = ●; Drüsen mit Tuberkeln = θ;
Darm: Tuberkeln = •; Tuberkulöse Geschwüre = +.

Bezüglich der Nomenklatur der einzelnen Gruppen der bronchialen Lymphdrüsen habe ich zuerst diejenige von Sukiennikow[1] benutzt, später aber die Gl. tracheo-bronchiales inf. als Bifurkationsdrüsen (P. Bartels) bezeichnet, was auch hier, um nicht mit verschiedenen Benennungen zu wechseln, konsequent durchgeführt ist. Anstatt der älteren, nach heutiger Erkenntnis nicht ganz genauen Begriffe „Inhalationstuberkulose" und „Fütterungstuberkulose" habe ich die von Orth, Beitzke u. a. vorgeschlagenen Ausdrücke „Aspirationstuberkulose" und „Deglutitionstuberkulose" aufgenommen.

Die verschiedenen heutigen Ansichten über die Kindertuberkulose sind jedem Interessierten bekannt und somit eine referierende Darstellung derselben, die ja diese Mitteilung nur erheblich verlängern würde, hier nicht nötig. Nur dürfte erinnert werden, daß die Ansichten von Parrot und Kuss, über die für aërogene Infektion charakteristischen Befunde bei den Lungen und den bronchialen Lymphdrüsen, jedoch in späterer Zeit von einigen Autoren, ganz besonders E. Albrecht[2] und H. Albrecht[3], bestätigt worden sind.

I. Kinder unter 1 Jahre alt.

Fall 1. 1904. 10 Monate alt. Lungenfelle nichts Besonderes. Die rechte Lunge frei von Tuberkulose. Das peribronchiale und perivaskuläre Gewebe am Hilusteil der linken Lunge fibrös-schwielig verdickt, dazwischen im Lungengewebe mehrere, hanfkorngroße, käsige Tuberkeln; im hinteren Teil des unteren Lappens, nahe der Pleura, ein erbsengroßer, käsiger Herd:

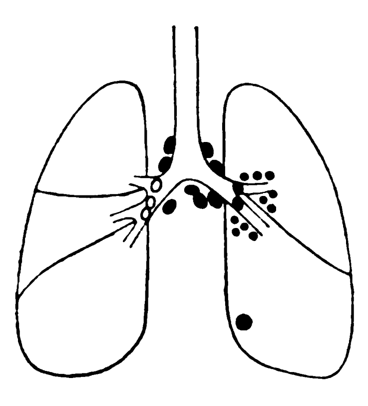
[1] Sukiennikow, Topographische Anatomie der bronchialen und trachealen Lymphdrüsen. *Dissertation.* Berlin 1903.

[2] E. Albrecht, Thesen zur Frage der menschlichen Tuberkulose. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie.* 1907. S. 214.

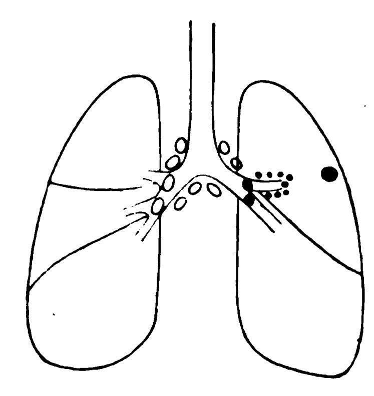
[3] H. Albrecht, Über Tuberkulose des Kindesalters. *Wiener klin. Wochenschr.* 1909. S. 327.

sonst die linke Lunge ohne Tuberkulose. Die tracheo-bronchialen Lymphdrüsen beiderseits sehr vergrößert, völlig verkäst; ebenso die Bifurkationsdrüsen; die linken bronchopulmonalen Lymphdrüsen vergrößert, völlig verkäst, durch fibröse Periadenitiden fest mit der Lunge verwachsen. Die rechten bronchopulmonalen Drüsen frei von Tuberkulose. Milz, Leber, Nieren, Magen und Darm, sowie übrige Organe frei von Tuberkulose; ebenso sonstige Lymphdrüsen.

Die ältesten Veränderungen finden sich in der linken Lunge sowie in den bronchialen Lymphdrüsen, mit Ausnahme der rechten bronchopulmonalen Drüsen. Die auffallende Korrespondenz zwischen der Tuberkulose der linken Lunge und derjenigen der Lymphdrüsen, mit Bevorzugung der linksseitigen Drüsen, ist besonders bemerkenswert. Daß die rechten tracheobronchialen Lymphdrüsen dabei gleichartig verändert sind, wie die entsprechenden linken Drüsen, ist wegen der Verbindungen dieser Drüsen untereinander nicht sonderbar.



Fall 1.



Fall 2.

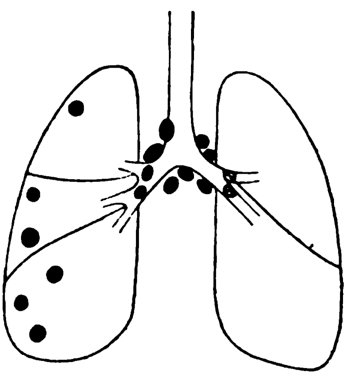
Fall 2. 1904. 9 Monate alt. Tuberkulöse Gehirnmeningitis. Lungenfelle nichts Besonderes. Im mittleren vorderen Teil des oberen Lappens der linken Lunge ein erbsengroßer, subpleural gelegener, käsiger Herd, sowie nächst dem Hilus peribronchitisch angeordnete, hanfkorngroße, käsige Herde, sonst in der Lunge hier und da miliare, graue Tuberkeln. In der rechten Lunge vereinzelte, graue Tuberkeln. Die Milz zeigt hier und da hanfkorngroße, käsige sowie zahlreiche graue miliare Tuberkeln. Die linken bronchopulmonalen Lymphdrüsen vergrößert, größtenteils völlig verkäst, besonders die oberen Drüsen. Sonstige Organe und Lymphdrüsen frei von Tuberkulose.

Die ältesten tuberkulosen Veränderungen finden sich in der linken Lunge und in den linken bronchopulmonalen Lymphdrüsen. Bemerkenswert ist die streng regionäre Lokalisation der Tuberkulose, vor allem in den oberen linken bronchopulmonalen Drüsen. Rechte Lunge dagegen ohne ältere Tuberkulose, die rechtsseitigen Lymphdrüsen auch ohne Tuberkulose.

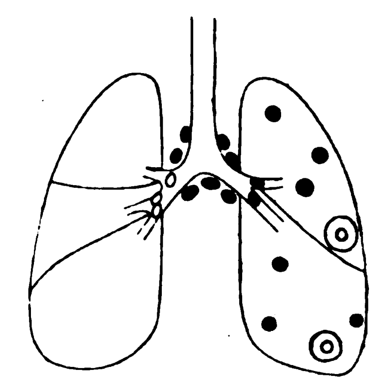
Fall 3. 1904. 4 Monate alt. Lungenfelle nichts Besonderes. In beiden Lungen ziemlich zahlreiche, bis hanfkorngroße, käsige Tuberkeln, außerdem in den vorderen Teilen der rechten Lunge, meistens nahe der Pleuraoberfläche zu, bis bohnengroße, käsige Herde. Die rechten tracheobronchialen und bronchopulmonalen Lymphdrüsen sehr vergrößert, völlig

verkäst, teilweise in Erweichung begriffen; die Bifurkationsdrüsen und linken tracheobronchialen Drüsen ebenfalls, obwohl weniger, vergrößert, völlig verkäst; die linken bronchopulmonalen Lymphdrüsen ein wenig vergrößert, mit vereinzelten, grauen Miliartuberkeln. In Milz und Leber zahlreiche miliare Tuberkeln. In den Nieren vereinzelte, stecknadelkopfgroße, gelblich-weiße Tuberkeln. Sonst keine Tuberkulose.

Die ältesten Veränderungen finden sich in der rechten Lunge, sowie in den bronchialen Lymphdrüsen, mit Ausnahme der linken bronchopulmonalen Drüsen, die nur akute Tuberkulose zeigen. Bemerkenswert ist die Korrespondenz zwischen der Ausbreitung und dem Charakter der Tuberkulose in den Lungen, mit älteren Herden in nur der rechten Lunge und dementsprechend die rechtsseitigen bronchialen Lymphdrüsen am hochgradigsten verändert; in der linken Lunge keine ältere Tuberkulose und desgleichen die linken bronchopulmonalen Drüsen mit nur ganz frischer Tuberkulose. Auch hier, wie beim Falle 1 und mehreren folgenden Fällen, waren die gegenüberliegenden tracheobronchialen Drüsen ebenfalls ergriffen.




Fall 3.

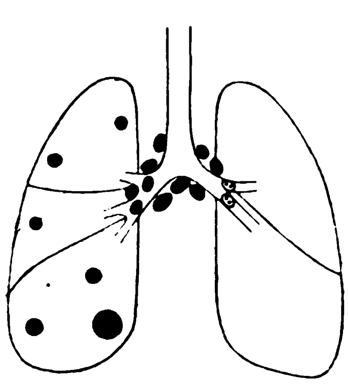


Fall 4.

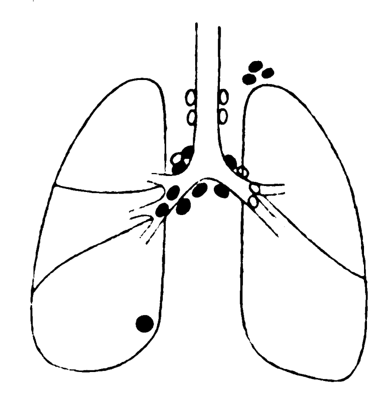
Fall 4. 1904. 10 Monate 20 Tage alt. Gehirnhäute nichts Besonderes; im Großhirn mehrere, zerstreut liegende, solitäre Tuberkeln, von Erbsen- bis zu Haselnußgröße, sämtliche Tuberkeln in hochgradiger Verkäsung. Herzbeutel nichts Besonderes. In der vorderen Wand der linken Herzkammer eine erbsengroße, käsige Tuberkel, und an der Spitze des Herzens eine fast haselnußgroße, käsige Tuberkel, die zum Teil in die linke Kammer hineinragt. Der untere Lappen der linken Lunge ist mit dem Brustfell ziemlich fest verwachsen; die Lungenfelle sonst ohne Bemerkung. In beiden Lappen der linken Lunge teils mehrere erbsengroße, käsige Herde, teils kleine, käsige Tuberkeln; im unteren vorderen Drittel des oberen Lappens eine mit halbflüssigem, käsigen Inhalt gefüllte, mehr als nußgroße Kaverne; im unteren Teil des unteren Lappens eine haselnußgroße Kaverne ringsum von käsigen Pneumonien umgeben. Die rechte Lunge völlig frei von tuberkulösen Veränderungen. Sämtliche bronchialen Lymphdrüsen, mit Ausnahme der rechten bronchopulmonalen Drüsen, sehr vergrößert, völlig verkäst; letztere Drüsen dagegen ohne Anmerkung. Milz äußerst reichlich durchsetzt von kleinen, teilweise käsigen Tuberkeln. In der Leber, dicht unter

der Kapsel zahlreiche, erbsengroße oder ein wenig kleinere, käsige Tuberkeln; im sonstigen Gewebe zerstreute, etwa hanfkorngroße, käsige Tuberkeln. In Pankreas eine haselnußgroße, käsige Tuberkel. In der linken Nebenniere eine käsige, in der rechten mehrere graue, miliare Tuberkeln. Sonst keine Tuberkulose.

Die ältesten tuberkulösen Veränderungen zeigt die linke Lunge mit zwei primären Herden in jedem Lappen. Die zerstreuten käsigen Knoten sind wohl als sekundäre Aspirationsherde aus jenen ältesten Herden anzusehen. Die bronchialen Lymphdrüsen sind auffallend regionär angegriffen mit völligem Freilassen der rechten bronchopulmonalen Drüsen. Daß sämtliche Bifurkationsdrüsen, sowie die rechten tracheobronchialen Drüsen jedenfalls völlig verkäst sind, kommt, wie ich schon bemerkt habe, bei ähnlichen Fällen häufig vor, da die einzelnen Gruppen der bronchialen Lymphdrüsen miteinander in vielerlei Verbindung stehen. Die sehr großen, käsigen Tuberkeln einiger Organe weisen auf eine schon früh entstandene hämatogene Infektion des Organismus hin.




Fall 5.



Fall 6.

Fall 5. 1905. 5 Monate 12 Tage alt. Rechte Lunge überall fest mit dem Brustfell verwachsen; linke Lunge frei. Sämtliche bronchialen Lymphdrüsen, mit Ausnahme der linken bronchopulmonalen, sehr vergrößert, am meisten die Bifurkationsdrüsen, und völlig verkäst; sie sind miteinander zu einem einzigen Drüsenpaket fest vereinigt und ebenfalls mit den Lungen fest verwachsen. In den linken bronchopulmonalen Lymphdrüsen vereinzelte, käsige Tuberkeln. In der rechten Lunge hier und da hanfkorngroße, käsige Tuberkeln, dazwischen zahlreiche, disseminierte, erbsengroße, käsige Herde; im hinteren Teil des unteren Lappens, nahe dem Pleurablatt, ein nußgroßer, käsiger Herd; die Bronchien erster Ordnung sind von zahlreichen, käsigen Tuberkeln dicht umgeben und zeigen fibröse Verdickung ihrer Wandung. Im oberen Lappen der linken Lunge disseminierte, kleine, käsige Tuberkeln; im unteren Lappen miliare, graue Tuberkeln. In der Milz vereinzelte, käsige Tuberkeln. In der Leber hanfkorngroße, käsige, sowie miliare, graue Tuberkeln. Sonst keine Tuberkulose.

Die ältesten Veränderungen zeigen die rechte Lunge, sowie die bronchialen Lymphdrüsen, vor allem die rechtsseitigen Drüsen. Die linke Lunge,

sowie die linken bronchopulmonalen Lymphdrüsen weisen nur akute Veränderungen auf. Die tuberkulösen Veränderungen der rechten Lunge, wie die der bronchialen Lymphdrüsen weisen darauf hin, daß die rechte Lunge die Eintrittspforte der Infektion, mit primären Herden in der Lunge, gewesen sein muß.

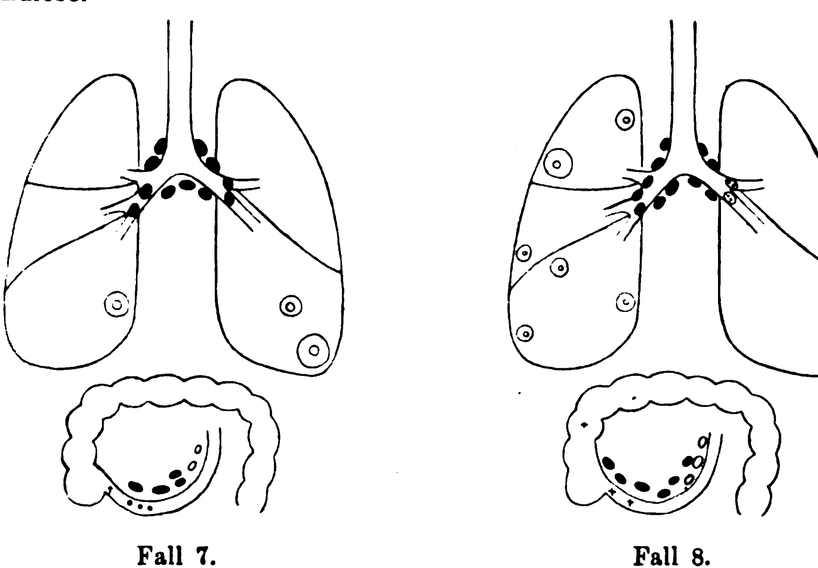
Fall 6. 1905. 8 Monate alt. Linksseitige, akute fibrinopurulente Pleuritis und rechtsseitige fibrinöse Pleuritis. In beiden Lungen akute purulente Bronchitis. Die linken Supraklavikulardrüsen sehr vergrößert, völlig verkäst, bilden ein zusammenhängendes Drüsenpaket, von fibrösem Bindegewebe umschlossen, welches sich als fibröser Strang nach unten bis zur Pleurakuppe fortsetzt, welche letztere aber keine bindegewebigen Adhärenzen zur Lunge zeigt. Die Bifurkationsdrüsen stark vergrößert, völlig verkäst; ebenso mehrere der rechten, sowie einige der linken tracheobronchialen Drüsen. Die rechten bronchopulmonalen Lymphdrüsen vergrößert und völlig verkäst; entsprechende Drüsen links ohne Anmerkung; ebenso die paratrachealen Lymphdrüsen. Im hinteren unteren Teile des unteren Lappens der rechten Lunge nahe der Pleura ein etwas mehr als erbsengroßer, käsiger Herd. In der Milz vereinzelte hanfkorngroße, käsige Tuberkeln. Die mesenterialen Lymphdrüsen mäßig vergrößert, einige mit hanfkorngroßen käsigen Tuberkeln. Übrige Organe und Lymphdrüsen frei von Tuberkulose.

Die ältesten Veränderungen zeigen die linken supraklavikularen Lymphdrüsen, sowie die rechte Lunge nebst den regionären bronchialen Lymphdrüsen. Sonst ist keine ältere Tuberkulose vorhanden. Die Lungen-Bronchialdrüsentuberkulose ist hier sehr typisch für Aspirationstuberkulose. Älterer Herd in der einen Lunge und dementsprechend die regionären Bronchialdrüsen verkäst; die andere Lunge mit ihren bronchopulmonalen Drüsen frei. Auch hier die tracheobronchialen Drüsen beiderseits verändert, die rechten aber am meisten. Bezüglich der käsigen Tuberkulose der Supraklavikulardrüsen ist zu berücksichtigen, daß beim Menschen eine Verbindung der bronchialen Lymphdrüsen und Supraklavikulardrüsen durch die tracheobronchialen Drüsen vorhanden sein kann (Beitzke, Most), wobei die Lymphe immer von den letzteren zu den Supraklavikulardrüsen gehe. In diesem Falle stellt die käsige Tuberkulose der bronchialen Lymphdrüsen die regionäre Drüseninfektion von einem primären Lungenherde dar. Die Tuberkulose der Supraklavikulardrüsen dagegen muß entweder als die Folge einer Infektion ihres Quellgebietes, wobei allerdings nicht nur die Eintrittspforten, sondern auch die erste regionäre Drüsenetappe frei von Lokalisation der Tuberkulose geblieben sind, oder als Ausdruck einer von den tracheobronchialen Drüsen fortgeleiteten Infektion angesehen werden. Hierüber sicher zu entscheiden, ist aber offenbar nicht möglich. Die hochgradigen Veränderungen der Supraklavikulardrüsen, gegenüber denen der tracheobronchialen, sprechen gegen die letztere Annahme, wie eine Infektion aus dem Halsgebiete mit dem etappenartigen Fortschreiten der Lymphdrüsentuberkulose nicht übereinstimme.

Fall 7. 1905. 5 Monate 19 Tage alt. Tuberkulöse Gehirnmeningitis; im rechten Thalamus opticus eine erbsengroße, käsige Tuberkel. Lungenfelle nichts Besonderes. Sämtliche bronchialen Lymphdrüsen sehr vergrößert, völlig verkäst, zu einem großen Drüsenpaket vereinigt. Von den käsigen



Drüsen der linken Hilus erstrecken sich rings um die größeren Bronchien dicke käsige Scheiden in die Lungen hinein. Im unteren Lappen der linken Lunge zwei Kavernen, eine fast haselnußgroße, subpleural gelegen, von käsigen und gelatinösen Pneumonien dicht umschlossen, und eine etwas kleinere inmitten des Lappens, ebenfalls von käsigen Pneumonien dicht umgeben; in beiden Lappen der linken Lunge überall zerstreute, graue, oder hier und da käsige, miliare Tuberkeln. In der rechten Lunge zahlreiche, graue Tuberkeln; im hinteren Teil des unteren Lappens eine subpleural gelegene, erbsengroße Kaverne. In der Milz zahlreiche, hanfkorngroße oder etwas kleinere, meist käsige Tuberkeln. In der Leber zahlreiche, meist subkapsular liegende, teils graue, teils käsige, stecknadelkopfgroße oder kleinere Tuberkeln. In der linken Niere einige miliare, graue Tuberkeln; die rechte Niere frei von Tuberkulose. Im untersten Teil des Ileums, gleich oberhalb der Valvula Bauhinii, ein tuberkulöses, etwa pfenniggroßes Geschwür; dicht daran in der Schleimhaut des Ileums einige hanfkorngroße, käsige Tuberkeln; sonst keine tuberkulösen Veränderungen im Digestionskanal. Die unteren mesenterialen Lymphdrüsen völlig verkäst. Sonst keine Tuberkulose.



Fall 7. Fall 8.

Nach dem pathologisch-anatomischen Befunde hat man zwei Infektionsmöglichkeiten in Betracht zu nehmen: 1. eine primär pulmonale und eine primär intestinale Infektion, jede von der anderen völlig unabhängig (und etwa gleichzeitig) eingetreten; 2. die eine der beiden Infektionen ist primär, die andere sekundär von der ersteren entstanden. Daß die Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose eine Deglutitionstuberkulose sein muß, darüber kann wohl niemand Bedenken tragen, dagegen muß die Frage ihres Ursprungs, ob primär oder ob sekundär von den käsig-kavernösen Lungenherden aus dahingestellt werden. Aus Gründen, die bei der Zusammenfassung der Ergebnisse des gesamten Materials weiter unten besprochen werden, meine ich, daß letztere Möglichkeit der richtigen Deutung entspricht, also läge Aspirationstuberkulose mit sekundärer Deglutitionstuberkulose von den Lungen aus hier vor.



Fall 8. 1905. 8 Monate alt. Im Gehirn eine haselnußgroße, käsige Tuberkel; Gehirn sowie Hirnhäute sonst ohne Tuberkulose. In der vorderen Wand des Herzens eine subperikardiale, hanfkorngroße Tuberkel. Rechte Lunge überall fest ans Brustfell verwachsen; linkes Lungenfell nichts Besonderes. In der linken Lunge zahlreiche, überall zerstreute, graue Tuberkeln. Im oberen Lappen der rechten Lunge teils im vorderen unteren Teil eine fast walnußgroße Kaverne mit graurotem, schmierigem Inhalt und käsignekrotischer Wandung, teils im hinteren mittleren Teil eine erbsengroße Kaverne, beide nahe der Pleura gelegen; im mittleren und unteren Lappen mehrere, meistens peripher gelegene, bis erbsengroße Kavernen von käsigem Gewebe umschlossen; in sämtlichen Lappen daneben zahlreiche, hanfkorngroße, käsige Tuberkeln, sowie käsige und gelatinöse Bronchopneumonien. Sämtliche bronchialen Lymphdrüsen, mit Ausnahme der linken bronchopulmonalen Drüsen, die nur vereinzelte Tuberkeln zeigen, fast gleichförmig vergrößert und völlig verkäst. In der Milz zahlreiche, meistens käsige Tuberkeln. In der Leber zahlreiche, käsige Tuberkeln. Im Anfang des Dickdarms ein etwa zehnpfenniggroßes Geschwür; im unteren Teil des Ileums einige follikulare, tuberkulöse Geschwüre. Die unteren mesenterialen Lymphdrüsen vergrößert und völlig verkäst. Sonst keine Tuberkulose.

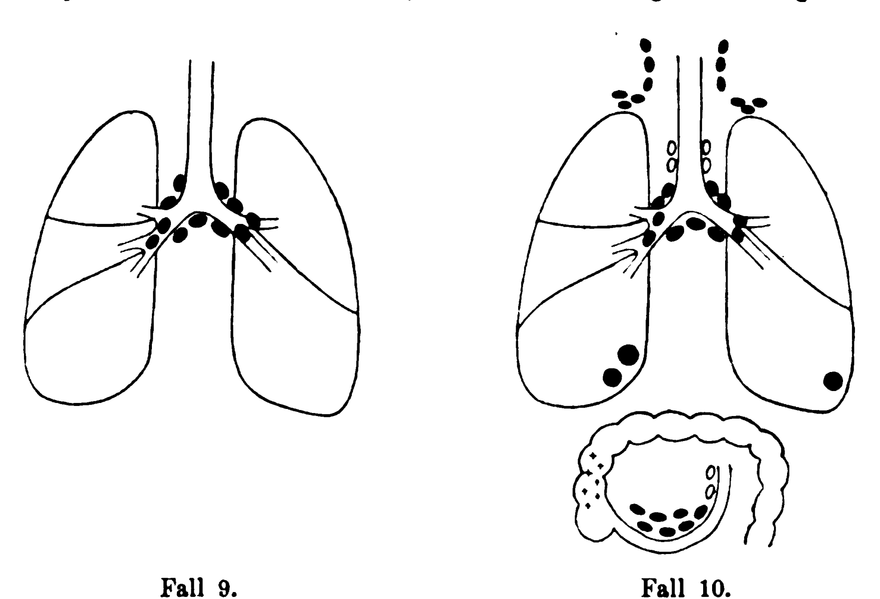
Der Fall ist dem vorigen (Fall 7) analog, obwohl hier nur die eine Lunge ältere tuberkulöse Veränderungen aufweist. Die ältesten Veränderungen zeigt die rechte Lunge; die große Kaverne im oberen Lappen ist der älteste Herd, von dem die anderen Herde möglicherweise durch sekundäre Aspiration später entstanden sein können. Bemerkenswert ist hier das Freilassen der linken bronchopulmonalen Lymphdrüsen von älterer Tuberkulose bei gleichzeitiger nur akuter Tuberkulose der linken Lunge. Die Befunde der Lungen und der bronchialen Lymphdrüsen sind für Aspirationstuberkulose charakteristisch. Ob die Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose als primäre Deglutitionstuberkulose zu betrachten ist, wobei also hier eine doppelte Infektion vorhanden wäre, oder ob hier sekundäre Deglutitionstuberkulose von den tuberkulösen Erweichungshöhlen der Lunge vorliegt, ist nicht sicher zu entscheiden; jedenfalls ist aber die Koinzidenz der Kavernen der Lunge, der Tuberkulose des Darmes und der mesenterialen Drüsen zu beachten.

Fall 9. 1905. 10 Monate alt. Tuberkulöse Gehirnmeningitis. Doppelseitige akute fibrino-purulente Pleuritis. In beiden Lungen akute katarrhale Bronchopneumonien, teilweise in purulenter Erweichung; keine Tuberkulose der Lungen. Sämtliche bronchialen Lymphdrüsen vergrößert und völlig verkäst. Sonst nirgends Zeichen von Tuberkulose.

Hier liegt isolierte, käsige Tuberkulose der bronchialen Lymphdrüsen vor. Somit haben wir es in diesem Falle mit Bronchialdrüsentuberkulose, ohne primäre pulmonale Lokalisation, zu tun, wodurch gezeigt wird, daß die Tuberkelbazillen durch die Lungen der Säuglinge gehen können, ohne notwendigerweise in denselben tuberkulöse Veränderungen zu verursachen. Es muß aber dem vorliegenden Materiale nach ein ähnliches Freilassen der Lungen sehr selten sein. Es ist weiter bemerkenswert, daß tuberkulöse Gehirnmeningitis ohne Zeichen von allgemeiner Miliartuberkulose vorhanden war, denn dies ist nach meiner Erfahrung sonst die Regel.



Fall 10. 1905. 4 Monate 9 Tage alt. Tuberkulöse Gehirnmeningitis; im linken Linsenkern eine ungefähr hanfkorngroße, käsige Tuberkel. Herzbeutel ohne Anmerkung; an der Spitze der linken Herzkammer eine subperikardial gelegene, graue, stecknadelkopfgroße Tuberkel. Sämtliche bronchialen Lymphdrüsen vergrößert, völlig verkäst; mehrere der bronchopulmonalen Drüsen fest mit der Lungenoberfläche verwachsen. In der rechten Lunge zwei käsige, erbsengroße Knoten im unteren Lappen nach hinten unten, peripher nahe der Pleuraoberfläche gelegen; in der linken Lunge, im vorderen, unteren Teil des unteren Lappens ein mehr als erbsengroßer, käsiger Herd, fast subpleural gelegen. In beiden Lungen daneben zahlreiche, überall zerstreute, stecknadelkopfgroße, sowie etwas kleinere, käsige Tuberkeln. Die tiefen Halslymphdrüsen hochgradig tuberkulös verändert, besonders die Supraklavikulardrüsen, die sehr vergrößert und völlig verkäst sind; die paratrachealen Lymphdrüsen frei von Tuberkulose. Die Mundhöhle und Pharynx frei von Tuberkulose, ebenso die übrigen Halsorgane. Die



Fall 9. Fall 10.

Milz mit zahlreichen, miliaren, meist käsigen Tuberkeln. Die Leber zeigt zahlreiche, hanfkorngroße oder etwas größere Tuberkeln, die meisten verkäst. In den Nieren vereinzelte, kleine, gelblichweiße Tuberkeln. Im oberen Teil des Dickdarms zehn follikulare, tuberkulöse Geschwüre. Mesenteriallymphdrüsen mäßig vergrößert, die meisten völlig verkäst. Sonst keine Tuberkulose.

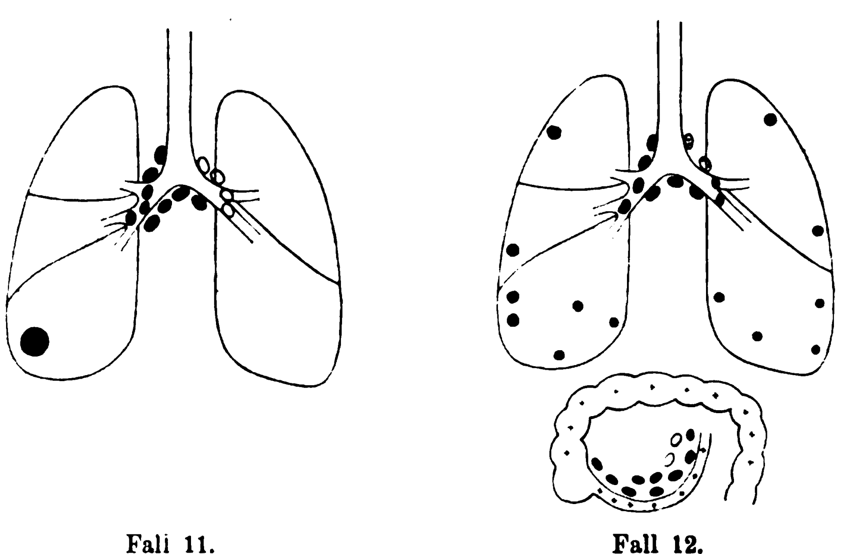
Die ältesten Veränderungen zeigen die Lungen und die bronchialen Lymphdrüsen, die mesenterialen Lymphdrüsen, sowie die Halsdrüsen. Keine tuberkulösen Veränderungen am Quellgebiete letzterer Drüsen. Es liegt also Tuberkulose drei verschiedener Lymphdrüsengebiete vor. Die Supraklavikulardrüsen können hier sowohl als letzte Etappe der Halsdrüsen als von den beiderseits befallenen tracheobronchialen Drüsen infiziert sein; das Freibleiben der paratrachealen Drüsen ist besonders zu beachten. Die Möglichkeit einer dreifachen Infektion: Aspirationstuberkulose, Deglutitionstuber-



kulose und pharyngo-orale Infektion ist wohl hier als die wahrscheinlichste zu berücksichtigen.

Fall 11. 1905. 3 Monate 20 Tage alt. Lungenfelle ohne Anmerkung. In beiden Lungen zahlreiche, zerstreute, graugelbe, etwa hanfkorngroße Tuberkeln; im rechten unteren Lappen nach vorn ein peripher gelegener, haselnußgroßer, käsiger Herd. In Milz und Leber zahlreiche, miliare, graue Tuberkeln. In den Nieren vereinzelte, gelblichweiße Tuberkeln. Die rechten tracheobronchialen und bronchopulmonalen Lymphdrüsen stark vergrößert, völlig verkäst; die entsprechenden linken Drüsen frei von Tuberkulose; die Bifurkationsdrüsen vergrößert, völlig verkäst. Mesenteriale Lymphdrüsen mäßig vergrößert mit vereinzelten, stecknadelkopfgroßen, grauen Tuberkeln. Sonst keine Tuberkulose.

Alles weist auf aspiratorische Tuberkulose hin, hier mit einem einzigen, primären Herde in der rechten Lunge und diesem entsprechend die rechtsseitigen bronchialen Lymphdrüsen verkäst, während die linke Lunge frei von älterer Tuberkulose ist und dementsprechend ebenfalls die ersten regionären Lymphdrüsen derselben.

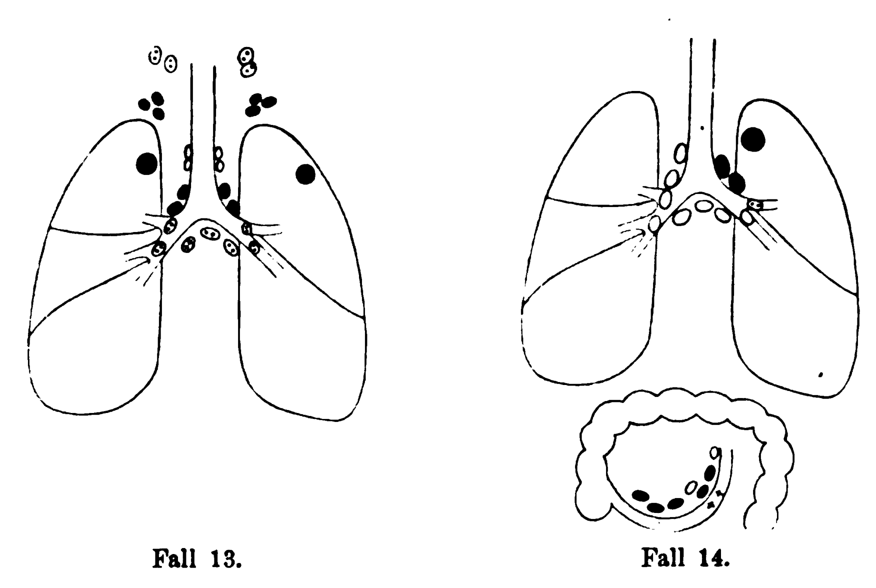


Fall 11. Fall 12.

Fall 12. 1906. 6 Monate 3 Tage alt. Sämtliche bronchialen Lymphdrüsen, mit Ausnahme der linken tracheobronchialen Drüsen, sehr vergrößert, völlig verkäst; letztere Drüsen vergrößert, mit einigen käsigen Tuberkeln. In beiden Lungen mehrere käsige Herde, am zahlreichsten in den hinteren Teilen der unteren Lappen und überhaupt etwas zahlreicher in der rechten Lunge; die meisten haben eine auffallend periphere Lage, und sind zentral in Erweichung, daneben zahlreiche kleine, überall zerstreute, meistens käsige Tuberkeln. In Milz und Leber überall zerstreute, miliare oder etwas größere, käsige Tuberkeln. Im Darme, vom Anfang des Jejunums bis zur Flexura sigmoidea hinab, zahlreiche teils follikulare, teils größere tuberkulöse Geschwüre, die im unteren Teil des Ileums am häufigsten sind. Mesenteriale Lymphdrüsen stark vergrößert, einige ohne tuberkulöse Veränderungen, die meisten aber vollständig verkäst. Sonst keine Tuberkulose.

In zwei verschiedenen Lokalisationsgebieten liegen gleich alte tuberkulöse Veränderungen vor, nämlich einerseits in den Lungen und ihren regionären Lymphdrüsen, andererseits im Darm und dessen regionären Lymphdrüsen. Ob doppelte Infektion, also Aspirationstuberkulose, sowie primäre Deglutitionstuberkulose, die etwa gleichzeitig eingetreten sind, hier vorliege, oder ob die eine Infektion der anderen gegenüber sekundär ist, muß dahingestellt werden.

Fall 13. 1906. 7 Monate 20 Tage alt. Tuberkulöse Gehirnmeningitis. Die Gaumentonsillen vergrößert, von ziemlich fester Konsistenz, die Schnittfläche durchscheinend grau; in der linken ein hanfkorngroßer, käsiger Herd; die Halsorgane sonst nichts Besonderes. Obere Halslymphdrüsen vergrößert mit vereinzelten, käsigen Tuberkeln; die Supraklavikulardrüsen beiderseits sehr vergrößert, völlig verkäst. Die paratrachealen Lymphdrüsen ohne tuberkulöse Veränderungen. Die tracheobronchialen Lymphdrüsen sehr vergrößert, völlig verkäst; die bronchopulmonalen Drüsen beiderseits vergrößert mit vereinzelten käsigen Tuberkeln, ebenso die Bifurkationsdrüsen. Im oberen



Fall 13. Fall 14.

Lappen jeder Lunge ein fast erbsengroßer, käsiger Knoten, im rechten Lappen hinten subpleural, im linken Lappen im vorderen Teil, nahe der Pleuraoberfläche gelegen. Daneben in beiden Lungen zahlreiche, miliare oder etwas größere, meistens graue Tuberkeln. In der Milz zahlreiche, miliare und submiliare, graue Tuberkeln. In der Leber vereinzelte, hanfkorngroße, käsige Tuberkeln. In den Nieren vereinzelte käsige Tuberkeln. Übrige Organe und Lymphdrüsen nichts Besonderes.

Die ältesten tuberkulösen Veränderungen finden sich im oberen Lappen jeder Lunge nebst den tracheobronchialen Lymphdrüsen, sowie in den Supraklavikulardrüsen beiderseits. Hier liegt doppelte Infektion vor, teils Aspirationstuberkulose, teils pharyngo-orale Infektion; die Aspirationstuberkulose mit primärem Lungenherde, wie es die Regel ist. Bemerkenswert ist, daß bei primärem Herde in jedem oberen Lungenlappen nur die regionären



tracheobronchialen Drüsen ältere käsige Tuberkulose zeigen, während die beiderseitigen bronchopulmonalen Drüsen nur akute Tuberkeln aufweisen. Dieser Befund ist analog dem im Fall 25 beobachteten: primäre käsige Herde in jedem unteren Lungenlappen und ältere käsige Tuberkulose in sämtlichen Bifurkationsdrüsen, die bronchopulmonalen beiderseits aber völlig frei. Die Tuberkulose der Supraklavikulardrüsen kann wohl auf zweierlei Wegen entstanden sein. Teils können die Drüsen als letzte Filter der oberen tiefen zervikalen Lymphdrüsen infiziert werden, teils ist die zuweilen beobachtete Verbindung mit den tracheobronchialen Lymphdrüsen in Richtung von diesen zu den ersteren in Betracht zu nehmen (Most, Beitzke). Bemerkenswert ist das Freilassen der paratrachealen Drüsen.

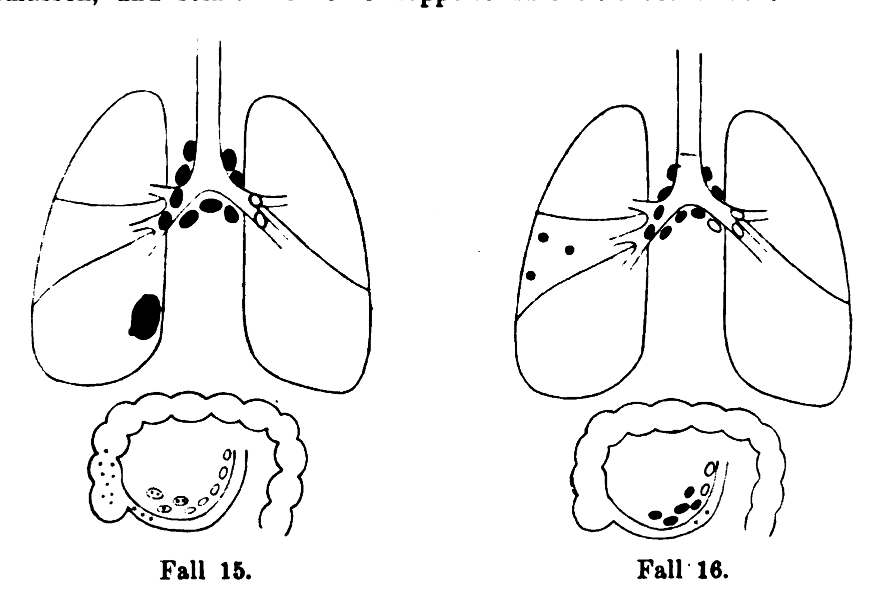
Fall 14. 1906. 3 Monate 17 Tage alt. Tuberkulöse Gehirnmeningitis. Die linken tracheobronchialen Lymphdrüsen sehr vergrößert, untereinander zu einem großen Drüsenpaket vereinigt, völlig verkäst. In den oberen linken bronchopulmonalen Drüsen einige käsige Tuberkeln. Lungenfelle nichts Besonderes. Im oberen Lappen der linken Lunge ein bohnengroßer, käsiger Herd, gelegen im mittleren hinteren Teil nahe der Pleuraoberfläche. Die Lungen sonst frei von Tuberkulose. In der Milz eine erbsengroße, käsige Tuberkel sowie vereinzelte miliare, meistens graue Tuberkeln. Im oberen Teil des Ileums drei follikulare, tuberkulöse Geschwüre; entsprechend einem derselben zeigt die Darmserosa zahlreiche, strangförmig angeordnete, miliare Tuberkeln. Die mesenterialen Lymphdrüsen erbsen- bis bohnengroß, einige frei von Tuberkulose, andere völlig verkäst. Sonst keine Tuberkulose.

Die unilaterale Lungentuberkulose mit einem einzigen käsigen Herde im linken oberen Lappen, sowie die charakteristisch regionäre Lymphdrüsentuberkulose entsprechen dem Bild der Aspirationstuberkulose. Da die Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose als primäre Deglutitionstuberkulose angesehen werden muß, liegt in diesem Falle also eine doppelte Infektion vor, bei beiden mit primärer Lokalisation an den Eintrittspforten.

Fall 15. 1906. 6 Monate 15 Tage alt. Herzbeutel nichts Besonderes; unter dem Endokard jeder der Herzkammern eine stecknadelkopfgroße, gelblichgraue Tuberkel. Linke Lunge an der Spitze mittels lockeren Bindegewebes an der Brustwand fest verwachsen; die linke Lunge von hanfkorngroßen oder meistens kleineren, teils grauen, teils käsigen Tuberkeln durchsetzt. Rechte Lunge frei; in derselben zahlreiche miliare oder etwas größere, graue oder käsige Tuberkeln; im hinteren Teil des unteren Lappens ein subpleural gelegener, fast walnußgroßer, käsiger Herd. Die linken bronchopulmonalen Lymphdrüsen frei von Tuberkulose; sämtliche übrigen bronchialen Lymphdrüsen sehr vergrößert, völlig verkäst. In der Milz zahlreiche, graue oder käsige Tuberkeln. In der Leber zahlreiche, hanfkorngroße oder etwas kleinere, meistens käsige Tuberkeln. In den Nieren vereinzelte, verkäste Tuberkeln. Im unteren Teil des Ileums fünf follikulare Geschwüre, sowie einige graugelbliche Schleimhauttuberkeln; in der Schleimhaut des Dickdarms zahlreiche, hanfkorngroße, käsige Tuberkeln. Die unteren mesenterialen Lymphdrüsen vergrößert, einige mit vereinzelten, kleinen, käsigen Tuberkeln. Übrige Organe und Lymphdrüsen frei von Tuberkulose.

Die ältesten tuberkulösen Veränderungen finden sich im unteren Lappen der rechten Lunge, sowie in den rechtsseitigen bronchialen Lymphdrüsen.

Charakteristisch ist das Freilassen der linken bronchopulmonalen Drüsen bei Abwesenheit älterer Tuberkulose in der linken Lunge. Hier liegt also Aspirationstuberkulose mit primärer, pulmonaler Lokalisation der Tuberkulose vor. Die Deglutitionstuberkulose des Darmes ist wohl als primär aufzufassen, und somit hier eine doppelte Infektion vorhanden.



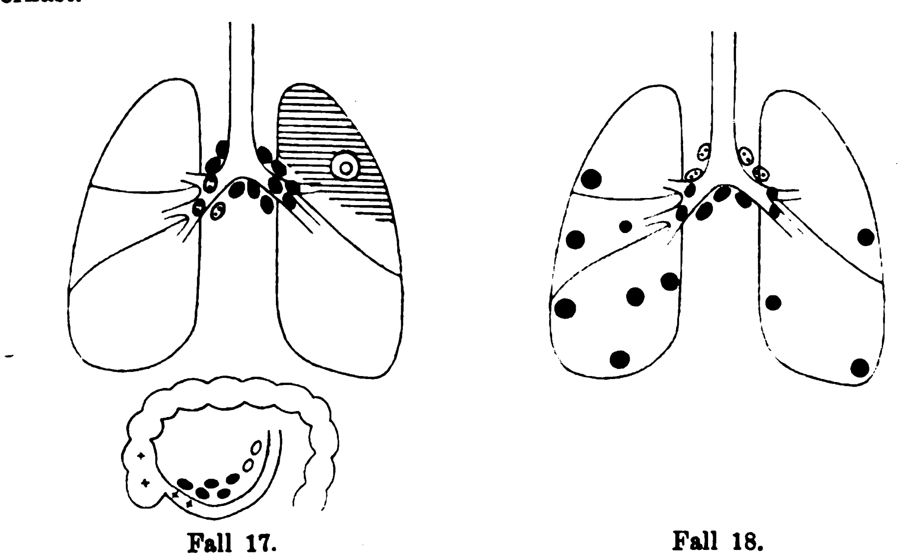
Fall 15. Fall 16.

Fall 16. 1906. 5 Monate 19 Tage alt. In beiden Lungen zerstreute, stecknadelkopfgroße oder kleinere, durchscheinend graue oder käsige Tuberkeln; im mittleren Lappen der rechten Lunge einige erbsen- bis bohnengroße, käsige Herde, in Erweichung begriffen. Sämtliche bronchialen Lymphdrüsen, mit Ausnahme der linken bronchopulmonalen Drüsen, sowie die linksseitigen Bifurkationsdrüsen, die frei von Tuberkulose sind, stark vergrößert, völlig verkäst. In der Milz zahlreiche, miliare oder etwas größere, graue oder käsige Tuberkeln. In der Leber vereinzelte, stecknadelkopfgroße, käsige Tuberkeln. In der rechten Niere eine hanfkorngroße, gelblichweiße Tuberkel. Im mittleren Teil des Ileums einige follikulare, tuberkulöse Geschwüre. Die mesenterialen Lymphdrüsen mäßig vergrößert, einige völlig verkäst, andere nur teilweise, vereinzelt ohne tuberkulöse Veränderungen. Sonst keine Tuberkulose.

Die ältesten tuberkulösen Veränderungen finden sich im mittleren Lappen der rechten Lunge, sowie in den bronchialen Lymphdrüsen mit Ausnahme der linken bronchopulmonalen, daneben auch in mehreren der mesenterialen Lymphdrüsen. Das Freilassen der linken bronchopulmonalen Lymphdrüsen, unter gleichzeitiger Abwesenheit älterer tuberkulöser Veränderungen in der linken Lunge spricht, neben den älteren Veränderungen in der rechten Lunge und der Tuberkulose der sonstigen Bronchialdrüsen, für Aspirationstuberkulose. Ob die Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose einer primären Deglutitionstuberkulose entspricht, oder als sekundäre Deglutitionstuberkulose aus der rechten Lunge entstanden ist, kann nicht in concreto entschieden werden; das letztere ist aber jedenfalls in Betracht zu ziehen, hier um so mehr als die älteren Lungenherde beginnende Kavernenbildung zeigten.



Fall 17. 1906. 7 Monate 13 Tage alt. Tuberkulöse Gehirnmeningitis; im linken Linsenkern eine haselnußgroße, grüngelb gefärbte Tuberkel, in den zentralen Teilen in Erweichung begriffen. Lungenfelle nichts Besonderes. Sämtliche Bifurkationsdrüsen, sowie linksseitige tracheobronchiale und bronchopulmonale Lymphdrüsen sehr stark vergrößert, völlig verkäst. Die rechten tracheobronchialen Drüsen vergrößert, völlig verkäst; in den rechten bronchopulmonalen vereinzelte, käsige Tuberkeln. Der obere Lappen der linken Lunge in mehr als seinem halben oberen Teil in völliger Verkäsung, mit den zentralen Teilen in Erweichung, unter Bildung einer Kaverne, in welche ein mittelgroßer Bronchus mündet; im unteren Lappen der linken Lunge, sowie in sämtlichen Lappen der rechten Lunge zahlreiche, kleine, käsige Tuberkeln. Die Milz mit zahlreichen, miliaren oder etwas größeren, der Mehrzahl nach käsigen Tuberkeln. In der Leber zahlreiche, submiliare, graue Tuberkeln, sowie vereinzelte, käsige Tuberkeln. Im unteren Teil des Ileums und im oberen Teil des Kolons vereinzelte, follikulare, tuberkulöse Geschwüre. Die unteren mesenterialen Lymphdrüsen vergrößert und völlig verkäst.



Fall 17. Fall 18.

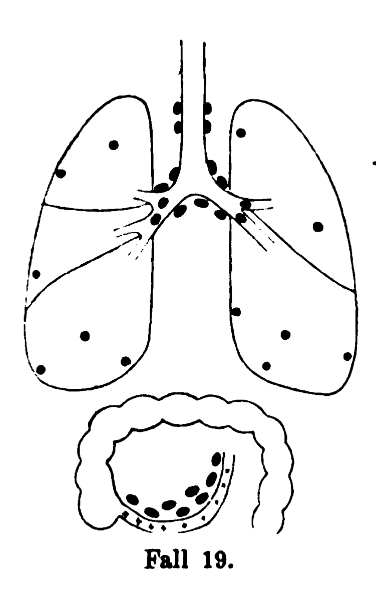
Auch hier sind Lokalisation und Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses in den Lungen und in den bronchialen Lymphdrüsen in so charakteristischer Weise hervortretend, daß aspiratorische Infektion nicht zu bezweifeln ist. Die Tuberkulose des Darmes, sowie der mesenterialen Lymphdrüsen, muß entweder als primäre Deglutitionstuberkulose angesehen werden, in welchem Falle hier also eine primäre doppelte Infektion vorläge; oder die Deglutitionstuberkulose ist als sekundär von der linken Lunge aus aufzufassen, was hier, der Beschaffenheit der Lungenveränderungen wegen, sehr wahrscheinlich wäre. Die in Erweichung begriffene solitäre Gehirntuberkel weist auf ein sehr früh stattgefundenes Übertreten von Bazillen in die Blutbahnen hin.

Fall 18. 1906. 6 Monate 14 Tage alt. Lungenfelle nichts Besonderes. In beiden Lungen teils zahlreiche, überall zerstreute, miliare oder etwas größere, meist käsige Tuberkeln, teils mehrere, meistens subpleurale, erbsen-

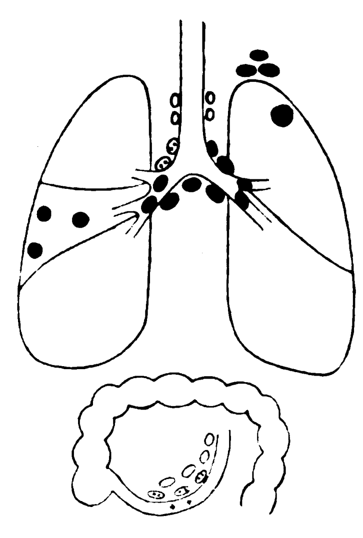


bis nahezu haselnußgroße, käsige Herde, am zahlreichsten im unteren Lappen der rechten Lunge. Die bronchopulmonalen Lymphdrüsen beiderseits, sowie die Bifurkationsdrüsen sehr vergrößert, völlig verkäst; die tracheobronchialen Lymphdrüsen mäßig vergrößert, mit käsigen Tuberkeln. Zahlreiche graue Tuberkeln in der Milz, sowie in der Leber. Sonst keine Tuberkulose.

Hier liegt primäre Tuberkulose beider Lungen, sowie käsige Tuberkulose der ersten regionären Lymphdrüsen vor. Bemerkenswert ist die periphere, fast subpleurale Lage der Mehrzahl der käsigen Lungenherde.



Fall 19.



Fall 20.

Fall 19. 1906. 9 Monate alt. Lungenfelle nichts Besonderes. In beiden Lungen teils überall zerstreute, miliare käsige Tuberkeln, teils ziemlich zahlreiche bis bohnengroße, käsige Herde, der Mehrzahl noch ganz peripher gelegen. Die paratrachealen Lymphdrüsen vergrößert, völlig verkäst. Sämtliche bronchialen Lymphdrüsen sehr vergrößert, völlig verkäst, untereinander zu einem großen Drüsenpaket vereinigt, ebenso mit dem umgebenden Gewebe, bzw. den Lungen fest verwachsen. Zahlreiche käsige, miliare oder etwas größere Tuberkeln in der Milz und in der Leber. In der linken Niere eine bohnengroße, käsige Tuberkel. Vom oberen Teil des Jejunum den ganzen Dünndarm hinab zahlreiche, follikulare, tuberkulöse Geschwüre, die von oben nach unten an Zahl zunehmen. Die mesenterialen Lymphdrüsen, vor allem die ileokoekalen, sehr vergrößert, völlig verkäst; die letztgenannten bilden zusammen ein mandarinengroßes, käsiges Paket. Übrige Organe und Lymphdrüsen ohne tuberkulöse Veränderungen.

Für diesen Fall ist entweder eine doppelte Infektion, d. h. Aspirationstuberkulose und Deglutitionstuberkulose, oder primäre Intestinaltuberkulose, mit sekundärer metastatischer Tuberkulose der beiden Lungen, nebst den bronchialen Lymphdrüsen anzunehmen. Die ziemlich gleichförmige und diffuse Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses in der rechten und der linken Lunge spricht für die letztere Möglichkeit. Was aber der Wirklichkeit entspricht, ist nicht sicher zu entscheiden.

Fall 20. 1906. 5 Monate alt. Tuberkulöse Gehirnmeningitis; im Parietallappen eine haselnußgroße, käsige Tuberkel. Lungenfelle nichts Besonderes. Im oberen vorderen Teil des oberen Lappens der linken Lunge, nahe der Pleura ein haselnußgroßer, käsiger Herd; im mittleren Lappen der rechten Lunge einige, bis erbsengroße, käsige Herde, meistenteils ganz subpleural gelegen; daneben in beiden Lungen zahlreiche, miliare oder etwas größere, käsige Tuberkeln. Die linken Supraklavikulardrüsen ziemlich stark vergrößert, völlig verkäst. Die linken tracheobronchialen und bronchopulmonalen Lymphdrüsen, sowie die Bifurkationsdrüsen sehr vergrößert, völlig verkäst; die rechten bronchopulmonalen Lymphdrüsen vergrößert und verkäst, die rechten tracheobronchialen mit käsigen Tuberkeln. In Milz und Leber zahlreiche miliare, graue Tuberkeln. Im mittleren Teil des Ileums vereinzelte, follikulare, tuberkulöse Geschwüre. Die mesenterialen Lymphdrüsen mäßig vergrößert, einige mit kleinen, käsigen Tuberkeln. Sonst keine Tuberkulose.

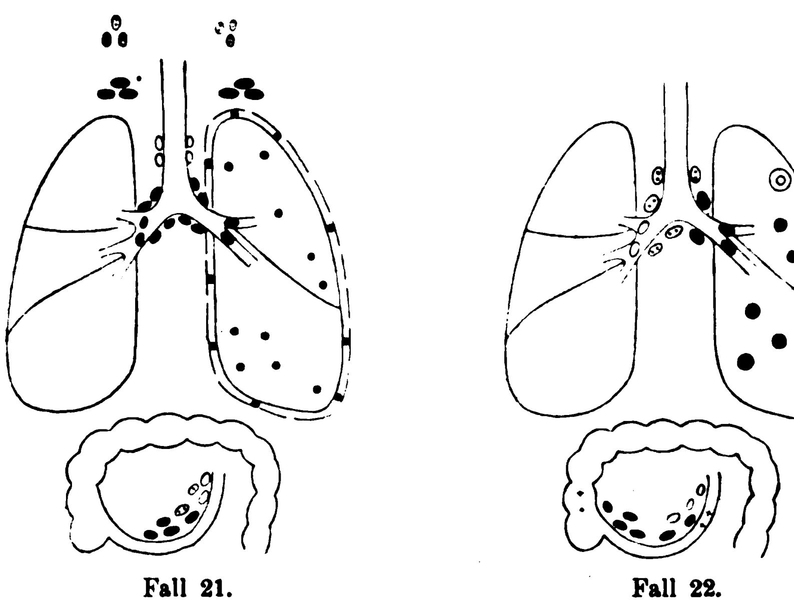
Die ältesten Veränderungen zeigen einerseits der obere linke und der mittlere rechte Lungenlappen, sowie die regionären bronchialen Lymphdrüsen, andererseits die linken Supraklavikulardrüsen. Hier wahrscheinlich primäre doppelte Infektion also Aspirationstuberkulose und primäre Deglutitionstuberkulose. Die Tuberkulose der linken Supraklavikulardrüsen ist bei Freilassen der paratrachealen Drüsen und des sonstigen Quellgebietes derselben wohl von den linken tracheobronchialen Drüsen entstanden.

Fall 21. 1907. 5 Monate alt. Gehirn und Hirnhäute ohne Tuberkulose. Die submaxillaren Halslymphdrüsen sehr vergrößert mit käsigen Tuberkeln, einige der rechten tiefen Halsdrüsen mit größeren käsigen Herden, in den entsprechenden linken einige käsige Tuberkeln. Die Supraklavikulardrüsen beiderseits stark vergrößert, völlig verkäst. Sämtliche bronchialen Lymphdrüsen sehr vergrößert und völlig verkäst. Linksseitige, tuberkulöse adhäsive Pleuritis mit zahlreichen käsigen Knoten in den Adhärenzen; rechtes Lungenfell nichts Besonderes. In der linken Lunge zahlreiche, bis etwa haselnußgroße, käsige Herde, die Mehrzahl ganz nahe der Pleuraoberfläche gelegen; daneben zerstreut kleine, käsige Tuberkeln; in der rechten Lunge überall zerstreute, stecknadelkopfgroße käsige Tuberkeln. In der Milz zahlreiche, hanfkorngroße, käsige Tuberkeln. In der Leber vereinzelt hanfkorngroße, käsige Tuberkeln. Die mesenterialen Lymphdrüsen bis bohnengroß, die größten unteren völlig verkäst, die kleineren oberen entweder frei von tuberkulösen Veränderungen oder mit vereinzelten, käsigen Tuberkeln; die portalen Drüsen vergrößert, völlig verkäst. Der Darm frei von Tuberkulose; ebenso sonstige Organe und Lymphdrüsen.

Die ältesten tuberkulösen Veränderungen sind folgendermaßen lokalisiert; 1. Halslymphdrüsen (Supraklavikulardrüsen), 2. linke Lunge (und Pleura) sowie Bronchialdrüsen, 3. Mesenterialdrüsen. Die Verhältnisse sind hier zu kompliziert, um sicherer beurteilt werden zu können. Für Aspirationstuberkulose und gegen metastatische Tuberkulose der linken Lunge spricht das unilaterale Auftreten der älteren Tuberkulose. Das Freilassen der paratrachealen Lymphdrüsen bei käsiger Tuberkulose der supraklavikularen Drüsen ist auch in diesem Falle wie in vielen anderen zu beobachten. Die letzteren Drüsen können teils als letzte Etappe der tiefen Halslymphdrüsen aus diesen,



teils von den tracheobronchialen Drüsen infiziert sein. Der hochgradig käsigen Tuberkulose der linken Lunge entsprechend sind sämtliche bronchialen Drüsen verkäst, ganz wie in einem analogen Falle weiter unten. Die Verkäsung der mesenterialen Lymphdrüsen ist ohne primären Herd im Darm vorhanden.



Fall 21. Fall 22.

Fall 22. 1907. 9 Monate 9 Tage alt. Tuberkulöse Gehirnmeningitis; im vorderen Teil des Vermis eine erbsengroße, grüngelb gefärbte Tuberkel; in den linken zentralen Ganglien zwei nahezu haselnußgroße, gelbgrüne Tuberkeln; im hinteren Teil des rechten Okzipitallappens eine haselnußgroße, gelbgrüne Tuberkel. Die submaxillaren Halslymphdrüsen beiderseits vergrößert, völlig verkäst. Die tracheobronchialen Lymphdrüsen und die Bifurkationsdrüsen vergrößert, mit zahlreichen, käsigen Tuberkeln; einige linksseitige dieser Drüsen völlig verkäst. Die linken bronchopulmonalen Lymphdrüsen stark vergrößert, völlig verkäst; die entsprechenden rechten Drüsen frei von Tuberkulose. Lungenfelle nichts Besonderes. In der linken Lunge zahlreiche, erbsengroße, käsige Herde; im oberen Lappen eine bis zum Pleurablatt reichende, fast walnußgroße Kaverne mit käsigen Wänden. Die rechte Lunge frei von Tuberkulose. In der Milz zahlreiche, meistens käsige Tuberkeln. In der Leber zerstreute, miliare oder etwas größere, käsige Tuberkeln. Im Jejunum und im Kolon vereinzelte, kleine, tuberkulöse Geschwüre. Die mesenterialen Lymphdrüsen bis bohnengroß, die meisten völlig verkäst. Sonst keine Tuberkulose.

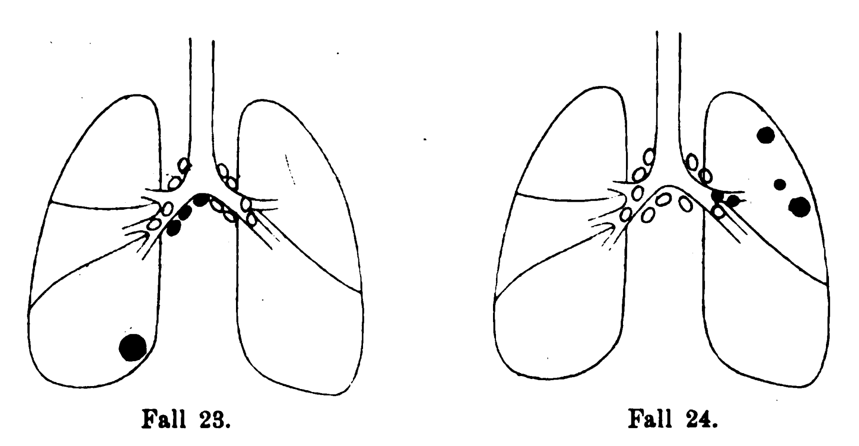
In der linken Lunge findet sich der älteste Herd als eine walnußgroße Kaverne; die rechte Lunge ist frei von Tuberkulose. Die entsprechenden Lymphdrüsen verhalten sich in charakteristischer Weise: Völlige Verkäsung linksseitiger bronchialer Lymphdrüsen, völliges Freibleiben der rechten bronchopulmonalen Drüsen und nur akute Tuberkulose der übrigen rechtsseitigen Drüsen. Dies alles weist auf Aspirationstuberkulose hin, mit primärem Herde



in der linken Lunge; die vielen käsigen Herde in der linken Lunge sind wahrscheinlich sekundäre Herde von der großen Kaverne aus. Die Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose stellt Deglutitionstuberkulose von unbestimmbarem Ursprung dar, d. h. es läßt sich nicht entscheiden, ob sie primär oder ob sie als sekundäre Deglutitionstuberkulose von der käsig-kavernösen Tuberkulose der linken Lunge entstanden ist. Jedenfalls ist die Koinzidenz der Intestinaltuberkulose mit jenem Befunde in der Lunge immer bemerkenswert. Auch bei der Deglutitionstuberkulose finden sich primäre Herde an der Eintrittspforte. Die Tuberkulose der submaxillaren Zervikaldrüsen zeigt eine pharyngo-orale Infektion ohne primären Herd an der Eintrittspforte. Auch hierbei ist die ulzeröse Tuberkulose der Lunge als Infektionsquelle in Betracht zu ziehen.

Fall 23. 1907. 3 Monate 22 Tage alt. Lungenfelle nichts Besonderes. In beiden Lungen äußerst zahlreiche, miliare oder etwas größere, graue oder käsige Tuberkeln. Im rechten unteren Lungenlappen, im hinteren Teil ganz subpleural ein mehr als bohnengroßer käsiger Herd. Die rechten Bifurkationslymphdrüsen vergrößert, völlig verkäst. Die Milz sehr vergrößert mit zahlreichen, grauen Tuberkeln. In der Leber äußerst zahlreiche, miliare oder etwas größere, graue oder käsige Tuberkeln. In den Nieren ziemlich zahlreiche, meist käsige Tuberkeln. Übrige Organe und Lymphdrüsen ohne tuberkulöse Veränderungen.

Primärer Herd im unteren rechten Lungenlappen mit käsiger Tuberkulose der rechtsseitigen Bifurkationslymphdrüsen; daß dabei die bronchopulmonalen Drüsen freigeblieben sind, darf nicht ohne weiteres als ein Überspringen der regionären Drüsen gedeutet werden, zu welcher Frage ich später zurückkehre.



Fall 23. Fall 24.

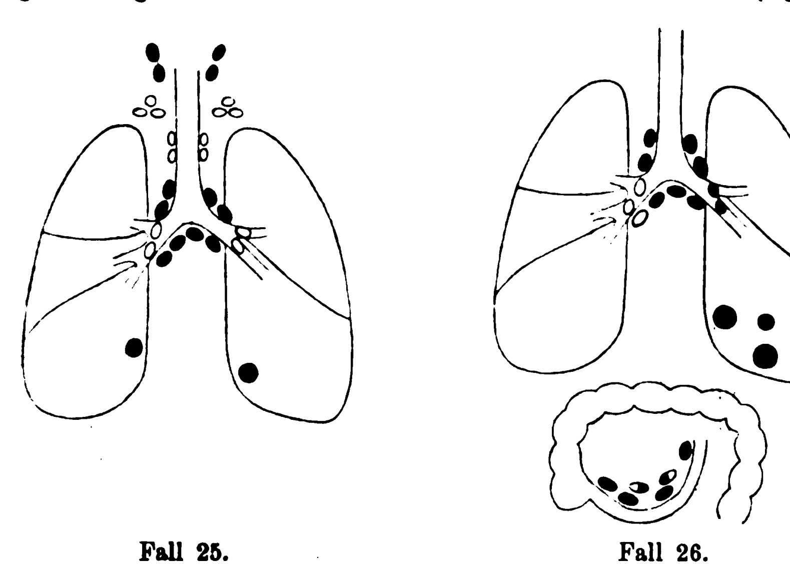
Fall 24. 1907. 7 Monate 3 Tage alt. Die Spitze der linken Lunge fest an das Rippenfell verwachsen. Im oberen Lappen der linken Lunge teils ziemlich häufig miliare, graue Tuberkeln, teils einige wenige, bis erbsengroße, käsige Herde, die meisten in den peripheren, vorderen Teilen gelegen. Die Lungen sonst ohne tuberkulöse Veränderungen. Die oberen, linken, bronchopulmonalen Lymphdrüsen haselnußgroß, völlig verkäst. Sonst keine Tuberkulose.



Der Fall liefert ein typisches Bild von Aspirationstuberkulose. Primäre Lokalisation der Tuberkulose an der Eintrittspforte, hier der obere Lappen der linken Lunge, mit sekundärer Infektion der nächsten, regionären Lymphdrüsen und völliges Freibleiben aller anderen Lappen der beiden Lungen, sowie auch aller anderen bronchialen Lymphdrüsen. Der Fall ist um so mehr beleuchtend als der Organismus sonst völlig frei von Tuberkulose war.

Fall 25. 1907. 11 Monate alt. Tuberkulöse Gehirnmeningitis. Die oberen tiefen Halslymphdrüsen sehr vergrößert, völlig verkäst. Die tracheobronchialen Lymphdrüsen, sowie die Bifurkationsdrüsen, sehr vergrößert, völlig verkäst. Im hinteren Teil jedes unteren Lungenlappens ein subpleural gelegener, erbsengroßer, käsiger Knoten; sonst in beiden Lungen disseminierte, miliare, graue Tuberkeln. In der Milz zahlreiche miliare, graue Tuberkeln. Sonst keine Tuberkulose.

Die ältesten tuberkulösen Veränderungen zeigen die oberen Halslymphdrüsen und die Lungen nebst den bronchialen Lymphdrüsen, mit Ausnahme der bronchopulmonalen Drüsen beiderseits, die frei von Tuberkulose waren. In diesem Fall muß man doppelte Infektion annehmen, teils Aspirationstuberkulose, teils pharyngo-orale Infektion, die wahrscheinlich etwa gleichzeitig stattgefunden haben. Hierbei findet sich in den Lungen primäre Lokalisation der Tuberkulose, während im Quellgebiete der Halslymphdrüsen kein primärer Herd vorhanden ist. Das völlige Freilassen der bronchopulmonalen Drüsen ist insofern bemerkenswert als ein ähnlicher Befund in sonst gleichartigen Fällen äußerst selten zu beobachten ist. (Vgl. Fall 23.)



Fall 25. Fall 26.

Fall 26. 1907. 8 Monate 7 Tage alt. Gehirnhäute nichts Besonderes; im linken Okzipitallappen eine bohnengroße, käsige Tuberkel. In beiden Lungen zahlreiche miliare oder etwas größere, graue Tuberkeln; in den unteren Teilen des unteren Lappens der linken Lunge drei bis über erbsengroße, käsige Herde, die beiden größten subpleural gelegen. Die tracheobronchialen Lymphdrüsen, sowie die linken bronchopulmonalen und die Bifurkationsdrüsen, vor allem die nach links gelegenen, sehr vergrößert, völlig verkäst;



die rechten bronchopulmonalen Drüsen frei von Tuberkulose. In der Milz zahlreiche, miliare, graue und vereinzelte etwas größere, käsige Tuberkeln. In der Leber zahlreiche, hanfkorngroße, meistenteils käsige Tuberkeln. In jeder Niere eine hanfkorngroße, käsige Tuberkel. Im Pankreas eine nahezu haselnußgroße Tuberkel. Die portalen Lymphdrüsen vergrößert, völlig verkäst. Die mesenterialen Lymphdrüsen mäßig vergrößert; einige vollständig, andere teilweise verkäst. Sonst keine Tuberkulose.

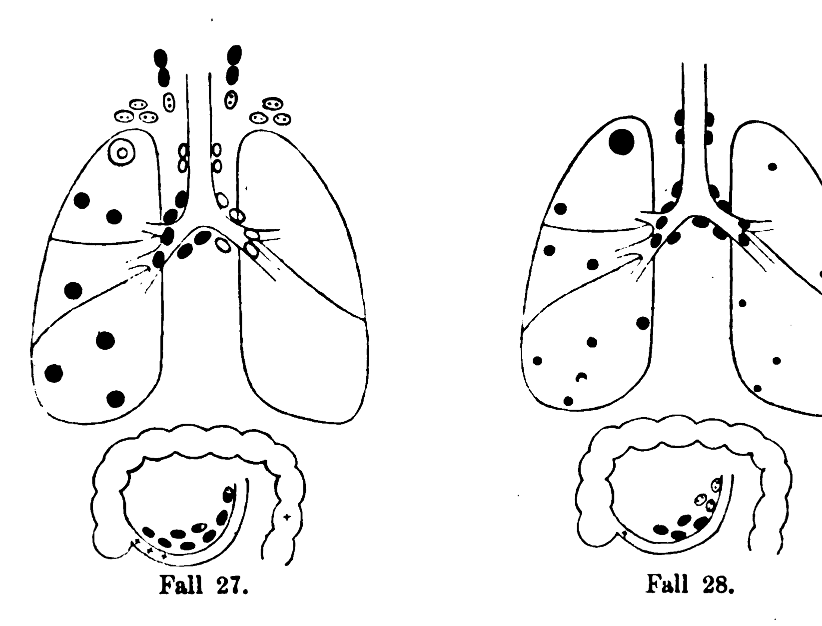
Die ältesten tuberkulösen Herde finden sich im unteren Lappen der linken Lunge, in bronchialen Lymphdrüsen und in den mesenterialen Drüsen. Die unilaterale Lungentuberkulose mit käsiger Tuberkulose der regionären linken Lymphdrüsen, sowie Freilassen der rechten Lunge und der rechten bronchopulmonalen Drüsen, weist auf Aspirationstuberkulose mit primärer Lokalisation in der Lunge hin. Die Mesenterialdrüsentuberkulose ist als Deglutitionstuberkulose ohne primäre Lokalisation im Darm aufzufassen. Die großen metastatischen Herde im Gehirn weisen auf eine sehr frühzeitige hämatogene Infektion hin.

Fall 27. 1907. 4 Monate alt. Sämtliche tiefen Halslymphdrüsen bis haselnußgroß; die oberen verkäst, die unteren mit käsigen Tuberkeln. Die paratrachealen Lymphdrüsen frei von Tuberkulose. Der obere Lappen der rechten Lunge fest ans Rippenfell verwachsen. Im Spitzenteil der rechten Lunge eine fast walnußgroße Kaverne mit halbflüssigem, käsigem Inhalt und käsigen Wandungen, sonst in der ganzen Lunge mehrere, bis erbsengroße, käsige Herde, sowie kleine, käsige Tuberkeln. In der linken Lunge zahlreiche, kleine käsige Tuberkeln, im oberen Lappen am zahlreichsten und größten. Die rechten tracheobronchialen und bronchopulmonalen Lymphdrüsen, sowie die rechtsseitigen Bifurkationsdrüsen sehr vergrößert, völlig verkäst. In der Milz vereinzelte, miliare, graue Tuberkeln. Im untersten Teil des Ileums einige follikulare, tuberkulöse Geschwüre; in Flexura sigmoidea ein zehnpfenniggroßes tuberkulöses Geschwür. Die mesenterialen Lymphdrüsen allgemein vergrößert, fast sämtlich völlig verkäst, einige mit käsigen Herden. Sonst keine Tuberkulose.

Die ältesten tuberkulösen Veränderungen zeigen vor allem die rechte Lunge, nebst den rechtsseitigen bronchialen Lymphdrüsen, ferner die oberen Halslymphdrüsen, der Darm und die mesenterialen Lymphdrüsen. Die Lungentuberkulose bietet das Bild von Aspirationstuberkulose mit primärer Lokalisation der Tuberkulose in der rechten Lunge und sekundärer Tuberkulose nur der regionären, rechtsseitigen, bronchialen Lymphdrüsen, während die linke Lunge und desgleichen die entsprechenden linken Drüsen völlig frei von älterer Tuberkulose waren. Wenn man den Charakter der tuberkulösen Veränderungen in der rechten Lunge, wo eine größere Kaverne vorhanden war, in Betracht zieht, muß man wenigstens die Vermutung aussprechen, daß die Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose wahrscheinlich als sekundäre Deglutitionstuberkulose aus der Lungentuberkulose entstanden ist. Bezüglich der Tuberkulose der zervikalen Lymphdrüsen, die keinen primären Herd im Quellgebiete derselben zeigten, hat man mit der Möglichkeit einer sekundären pharyngo-oralen Infektion aus der kavernösen Lungentuberkulose zu rechnen.



Fall 28. 1907. 6 Monate alt. Im rechten Stirnlappen des Großhirns einige haselnußgroße, käsige Tuberkel; Gehirn und Hirnhäute sonst frei von Tuberkulose. Die paratrachealen Lymphdrüsen erbsengroß, völlig verkäst. Die tracheobronchialen, sowie die Bifurkationsdrüsen erbsen- bis bohnengroß, völlig verkäst. Lungenfelle nichts Besonderes. In beiden Lungen zahlreiche, bis nahezu bohnengroße, käsige Herde, die vielmals eine auffallend periphere oder fast subpleurale Lage haben; daneben zerstreut kleine, käsige Tuberkeln; im oberen Teil des oberen Lappens der rechten Lunge ein haselnußgroßer, käsiger Herd. In der Milz zahlreiche, hanfkorngroße oder etwas kleinere, käsige Tuberkeln. In der Leber zahlreiche, teils miliare graue, teils hanfkorngroße käsige Tuberkeln. In beiden Nieren vereinzelte, miliare und etwas größere, gelblichweiße Tuberkeln. Im unteren Teil des Ileums ein zehnpfenniggroßes tuberkulöses Geschwür. Die mesenterialen Lymphdrüsen vergrößert, die unteren völlig verkäst, andere mit vereinzelten Tuberkeln. Sonst keine Tuberkulose.



Fall 27. Fall 28.

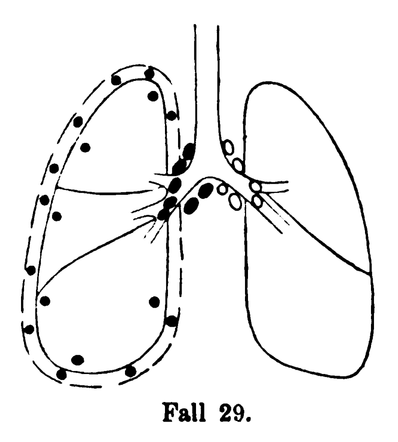
Folgende Infektionsmöglichkeiten dürften in Betracht kommen: 1. Aspirationstuberkulose mit käsiger Bronchialdrüsentuberkulose und primärer Lokalisation der Tuberkulose in den Lungen; von der Lungentuberkulose aus sekundäre Deglutitionstuberkulose mit Lokalisation auch im Darm; 2. Eine primäre doppelte Infektion, d. h. Aspirationstuberkulose einerseits und primäre Deglutitionstuberkulose andererseits; 3. Die primäre Tuberkulose ist Deglutitionstuberkulose, von wo aus lymphohämatogene, metastatische Tuberkulose der Lungen und der Bronchialdrüsen entstanden ist. Obwohl die Frage, welche von diesen Möglichkeiten wirklich vorliegt, nicht sicher zu entscheiden ist, scheint es wohl am wahrscheinlichsten, daß hier eine primäre doppelte Infektion: Aspirationstuberkulose und Deglutitionstuberkulose vorhanden ist.

Fall 29. 1907. 5 Monate 16 Tage alt. Rechte Lunge ihrer ganzen Ausdehnung nach mittels ziemlich festen Bindegewebemembranen, welche

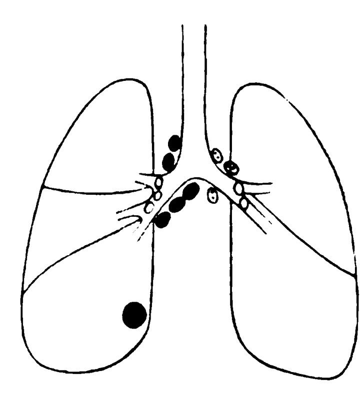


zahlreiche, graugelbe, käsige Herde einschließen, mit dem Rippenfell verwachsen. Linkes Lungenfell nichts Besonderes. In der rechten Lunge disseminierte, subpleurale, käsige Herde, sowie vereinzelte miliare, meistens käsige Tuberkeln. Die rechten tracheobronchialen und bronchopulmonalen Lymphdrüsen, sowie die rechtsseitigen Bifurkationsdrüsen sehr vergrößert, völlig verkäst. Übrige Organe und Lymphdrüsen ohne tuberkulöse Veränderungen.

Die rechte Lunge und das rechte Lungenfell zeigen chronische käsige Tuberkulose, mit käsiger Tuberkulose der rechtsseitigen bronchialen Lymphdrüsen. Die linke Lunge, sowie die linksseitigen Bronchialdrüsen frei von tuberlösen Veränderungen. Der Fall bietet also das Bild von Aspirationstuberkulose.



Fall 29.



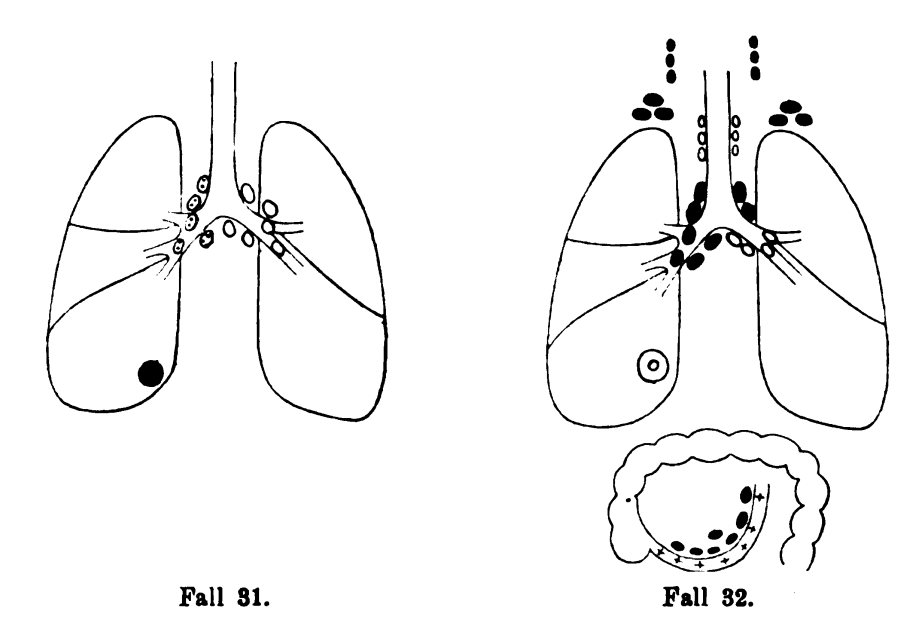
Fall 30.

Fall 30. 1907. 7 Monate 15 Tage alt. Tuberkulöse Gehirnmeningitis. Im unteren hinteren Teil des rechten unteren Lungenlappens ein etwas mehr als bohnengroßer, ganz subpleural gelegener käsiger Herd, sonst in beiden Lungen zahlreiche, miliare, graue Tuberkeln. Die rechten tracheobronchialen Lymphdrüsen, sowie die rechtsseitigen Bifurkationsdrüsen stark vergrößert, völlig verkäst; die entsprechenden Lymphdrüsen links erbsengroß mit käsigen Tuberkeln; beiderseits sind die bronchopulmonalen Drüsen frei. In Milz und Leber zahlreiche, miliare, graue Tuberkeln. Sonst keine Tuberkulose.

Es liegt hier das Bild von Aspirationstuberkulose mit primärer Lokalisation in der rechten Lunge vor. Da die tracheobronchialen Lymphdrüsen das Abflußgebiet der Bifurkationsdrüsen sind, ist die käsige Tuberkulose in den rechtsseitigen ersteren Drüsen von den entsprechenden rechtsseitigen Bifurkationsdrüsen herzuleiten. Das Freilassen der rechten bronchopulmonalen Drüsen, bei käsiger Tuberkulose jener Drüsen, ist also nicht ohne weiteres als Ausdruck eines Überspringens der ersten Etappe zu deuten.

Fall 31. 1907. 4 Monate 15 Tage alt. Tuberkulöse Gehirnmeningitis. Im rechten unteren Lungenlappen ein erbsengroßer, käsiger Herd, gelegen im unteren-hinteren Teil unweit der Pleuraoberfläche; daneben in beiden Lungen vereinzelte, kleine, käsige Tuberkeln. In den rechten bronchialen Lymphdrüsen, die ein wenig vergrößert sind, vereinzelte, miliare, graue Tuberkeln. Mesenteriale Lymphdrüsen erbsengroß, teils ohne tuberkulöse Veränderungen, teils mit vereinzelten grauen Tuberkeln. In der Milz und der Leber vereinzelte, miliare, graue Tuberkeln. Übrige Organe und Lymphdrüsen ohne tuberkulöse Veränderungen.

Der Fall bietet das Bild von unilateraler Aspirationstuberkulose mit primärem Lungenherde, sowie Tuberkulose der regionären bronchialen Lymphdrüsen, während die Lymphdrüsen der anderen, von älterer Tuberkulose freien Lunge auch völlig frei von Tuberkulose sind.



Fall 31. Fall 32.

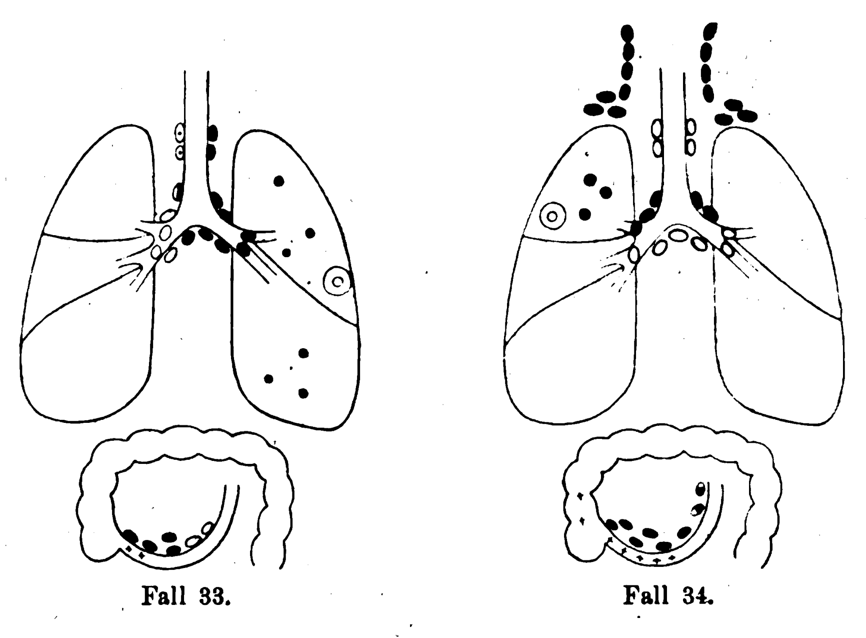
Fall 32. 1907. 8 Monate alt. Sämtliche tiefen Halslymphdrüsen vergrößert, völlig verkäst. Der untere Lappen der rechten Lunge untenhinten mit dem Rippenfell ziemlich fest verwachsen; sonst auf dem Pleurablatt der Lunge zahlreiche, miliare Tuberkeln; entsprechend der verwachsenen Partie in der Lunge eine haselnußgroße Kaverne; sonst in der Lunge zahlreiche, bis hanfkorngroße, meistens käsige Tuberkeln. In der linken Lunge zahlreiche kleine, käsige Tuberkeln. Sämtliche rechtsseitigen bronchialen Lymphdrüsen sehr vergrößert, völlig verkäst, ebenso die linken tracheobronchialen Drüsen. Die linken bronchopulmonalen Drüsen frei von Tuberkulose; ebenso die linksseitigen Bifurkationsdrüsen. In der Milz zahlreiche, miliare, graue Tuberkeln. Im Jejunum und Ileum zahlreiche, bis mehr als pfenniggroße, tuberkulöse Geschwüre, denen entsprechend die Darmserosa mit zahlreichen, miliaren Tuberkeln besetzt ist. Sämtliche mesenterialen Lymphdrüsen sehr vergrößert, völlig verkäst. Sonst keine Tuberkulose.

Die ältesten tuberkulösen Veränderungen finden sich in der rechten Lunge nebst den regionären bronchialen Lymphdrüsen, in den Halslymphdrüsen und im Darme nebst den mesenterialen Lymphdrüsen. Die unilaterale Lungentuberkulose mit streng regionärem Befallensein der Lymphdrüsen ist bemerkenswert und bietet das Bild der Aspirationstuberkulose. Hier möchte man die Möglichkeit einer dreifachen Infektion in Betracht ziehen: Aspirationstuberkulose, pharyngo-orale Infektion und Deglutitionstuberkulose. Hinsichtlich der ulzerösen Natur der primären Lungentuberkulose aber ist sowohl bezüglich der Deglutitionstuberkulose als der pharyngo-oralen Infektion die Möglichkeit einer sekundären Infektion von der Lunge aus zu beachten.



Fall 33. 1908. 9 Monate alt. Linksseitige Pneumothorax und fibrinopurulente Pleuritis. Im unteren-vorderen Teil des oberen Lappens der linken Lunge ein bis zur Pleuraoberfläche gehender, etwas mehr als walnußgroßer käsiger Herd, der eine Kaverne mit halbflüssigem Inhalt einschließt, die durch eine kleine Perforation mit der Pleurahöhle kommuniziert; am Hilus ist das Lungengewebe fibrös induriert, mit zahlreichen, käsigen Tuberkeln; sonst in der Lunge zahlreiche, erbsengroße, käsige Herde. Rechtes Lungenfell nichts Besonderes. In der rechten Lunge vereinzelte, kleine, käsige Tuberkeln. Die linken paratrachealen, tracheobronchialen und bronchopulmonalen Lymphdrüsen, sowie die linksseitigen Bifurkationsdrüsen sehr vergrößert, völlig verkäst. Einige der rechten tracheobronchialen Lymphdrüsen bis erbsengroß, zum Teil verkäst; die rechten bronchopulmonalen Drüsen frei von Tuberkulose; die rechten paratrachealen etwas vergrößert mit vereinzelten käsigen Tuberkeln. In Milz und Leber vereinzelte bis hanfkorngroße, käsige Tuberkeln. Im unteren Ileum einige follikulare, tuberkulöse Geschwüre. Einige mesenteriale Lymphdrüsen erbsengroß, völlig verkäst, andere ohne tuberkulöse Veränderungen. Sonst keine Tuberkulose.

Der Fall ist für das Bild der Aspirationstuberkulose typisch. Älterer, primärer Lungenherd links mit käsiger Tuberkulose der linksseitigen bronchialen Lymphdrüsen, rechte Lunge ohne ältere Tuberkulose, und die regionären bronchopulmonalen Drüsen ebenfalls frei. Die Intestinaltuberkulose muß entweder als primäre oder als sekundäre, von der ulzerös-kavernösen Lungentuberkulose stammende Deglutitionstuberkulose aufgefaßt werden.

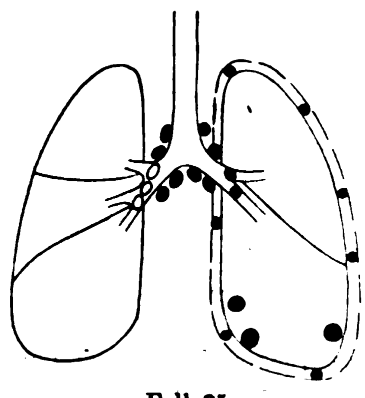


Fall 33. Fall 34.

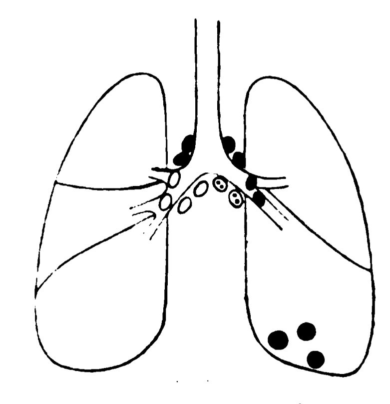
Fall 34. 1908. 3 Monate 22 Tage alt. Die oberen tiefen Halslymphdrüsen bohnengroß, beinahe völlig verkäst; die Supraklavikulardrüsen fast haselnußgroß, völlig verkäst. Die paratrachealen Drüsen ohne Tuberkulose. Die rechte Lunge ziemlich fest ans Rippenfell verwachsen; im oberen Lappen derselben bis bohnengroße, käsige Herde, und im unteren-vorderen Teil des Lappens eine subpleurale haselnußgroße Kaverne, von käsigem Gewebe um-

schlossen; sonst in der Lunge zerstreute, hanfkorngroße, käsige Tuberkeln. Linkes Lungenfell nichts Besonderes. In der linken Lunge bis hanfkorngroße, käsige Tuberkeln. Die tracheobronchialen Lymphdrüsen beiderseits haselnußgroß, völlig verkäst; nur diejenigen der rechten bronchopulmonalen Lymphdrüsen, die um den oberen Bronchialast liegen, vergrößert und verkäst; die unteren dieser Drüsen frei von Tuberkulose, ebenso die linken bronchopulmonalen und die Bifurkationsdrüsen ohne Tuberkulose. Im unteren Teil des Ileums zahlreiche, teils follikulare, teils etwas größere, tuberkulöse Geschwüre; einige ähnliche Geschwüre auch im Anfang des Kolons. Die mesenterialen Lymphdrüsen vergrößert, die meisten völlig verkäst. Sonst keine Tuberkulose.

Die ältesten tuberkulösen Veränderungen finden sich an drei verschiedenen Lokalisationsgebieten, nämlich den Halslymphdrüsen, der rechten Lunge nebst rechten bronchialen Lymphdrüsen und dem Darm nebst mesenterialen Lymphdrüsen. Der Charakter und die Lokalisation der Tuberkulose der rechten oberen Lungenlappen, sowie der zugehörigen Lymphdrüsen weisen das Bild der Aspirationstuberkulose auf; von dem käsig-kavernösen Herd der Lunge sind die anderen kleineren, käsigen Herde des Lappens wahrscheinlich sekundär entstanden. Keine ältere Tuberkulose in der linken Lunge, dem entsprechend die linken bronchopulmonalen Drüsen frei von Tuberkulose. Die kavernöse Lungentuberkulose spricht sowohl für eine sekundäre pharyngoorale Infektion der Halslymphdrüsen als für eine sekundäre Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose durch Deglutitionsinfektion. Die käsige Tuberkulose der linken tracheobronchialen Drüsen ist ein Befund, der schon bei früheren Fällen näher berührt worden ist.



Fall 35.



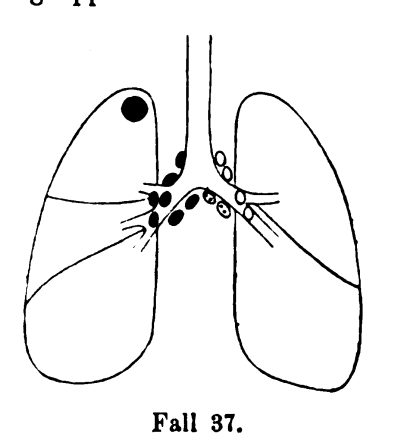
Fall 36.

Fall 35. 1908. 3 Monate alt. Die linke Lunge mittels bindegewebigen Membranen, die käsige Herde einschließen, mit dem Rippenfell verwachsen. In den unteren Teilen des unteren Lappens der linken Lunge einige subpleurale, erbsengroße, käsige Herde; sonst in der Lunge miliare, graue oder käsige Tuberkeln. Rechtes Lungenfell nichts Besonderes. In der rechten Lunge zahlreiche, miliare, graue Tuberkeln. Sämtliche bronchialen Lymphdrüsen, mit Ausnahme der rechtsseitigen bronchopulmonalen Drüsen, sehr vergrößert, völlig verkäst. In Milz und Leber zahlreiche, miliare oder etwas größere, meistens käsige Tuberkeln. Mesenteriale Lymphdrüsen erbsengroß mit vereinzelten Tuberkeln. Sonst keine Tuberkulose.

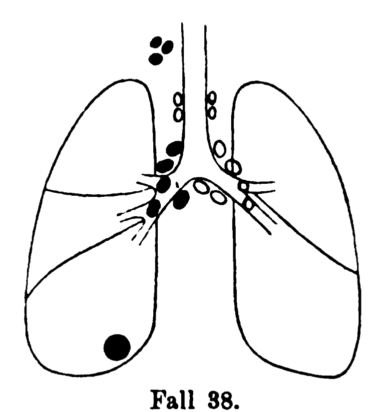
Der Fall bietet im großen und ganzen ein ähnliches Bild wie Fall 21, wenn auch die Lungenveränderungen weniger hochgradig sind. Es liegt Aspirationstuberkulose mit primärer Lokalisation in der Lunge und sekundärer Tuberkulose vor allem der regionären bronchialen Lymphdrüsen unter Freilassen der rechten bronchopulmonalen vor; letzterem entsprechend ist die rechte Lunge ebenfalls frei von älterer Tuberkulose.

Fall 36. 1908. 4 Monate 10 Tage alt. Linkes Lungenfell nichts Besonderes. Rechtsseitige akute fibrinopurulente Pleuritis. Im unteren Teil des unteren Lappens der linken Lunge einige subpleural gelegene, mehr als erbsengroße, käsige Herde; sonst beide Lungen ohne tuberkulöse Veränderungen. Die linken bronchopulmonalen und tracheobronchialen Lymphdrüsen bis bohnengroß, völlig verkäst; in den linksseitigen, vergrößerten Bifurkationsdrüsen käsige Tuberkeln; die rechten tracheobronchialen Lymphdrüsen erbsengroß, völlig verkäst. Sonst keine Tuberkulose.

Wegen der völligen Abwesenheit tuberkulöser Herde anderswo als im unteren linken Lungenlappen, sowie den regionären Lymphdrüsen, ist der Fall entschieden eindeutig als Aspirationstuberkulose mit primärer Lokalisation in der Lunge. Auch in diesem Falle sind, wie häufig, die gegenüberliegenden tracheobronchialen Lymphdrüsen ebenfalls völlig verkäst, ganz entsprechend der reichlichen anatomischen Verbindungen zwischen diesen Drüsengruppen.



Fall 37.



Fall 38.

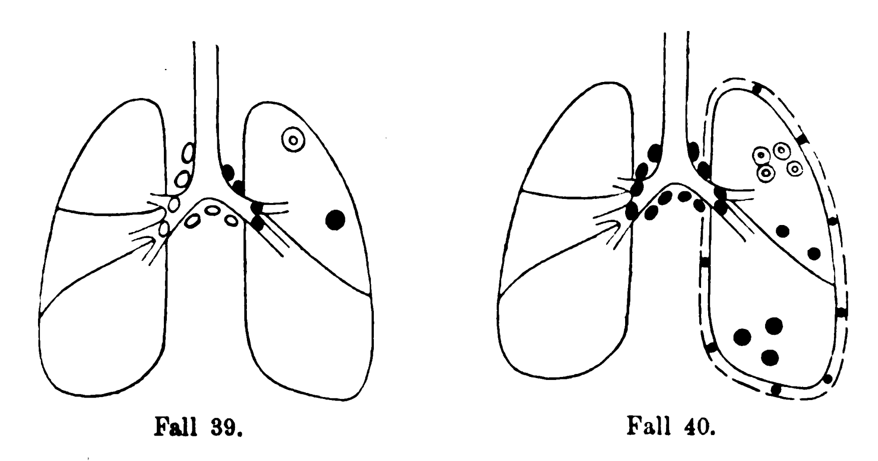
Fall 37. 1909. 6 Monate alt. Akute, rechtsseitige, fibrinopurulente Pleuritis, sowie fibrinopurulente Perikarditis. In der linken Lunge vereinzelte, hanfkorngroße, meistens käsige Tuberkeln. In der rechten Lunge vereinzelte, miliare, graue Tuberkeln; am Hilus zahlreiche, hanfkorngroße, käsige Tuberkeln; in der Spitze des oberen Lappens ein bohnengroßer, subpleural gelegener käsiger Herd. Die rechten bronchopulmonalen und tracheobronchialen Lymphdrüsen, sowie die rechtsseitigen Bifurkationsdrüsen vergrößert, völlig verkäst. Die linken bronchopulmonalen und tracheobronchialen Lymphdrüsen frei von Tuberkulose; die linksseitigen Bifurkationsdrüsen vergrößert mit vereinzelten käsigen Tuberkeln. In der Milz einige hanfkorngroße käsige Tuberkeln. Sonst keine Tuberkulose.

Hier liegt ältere, käsige Tuberkulose des rechten, oberen Lungenlappens und der rechtsseitigen bronchialen Lymphdrüsen vor. Die pathologisch-

anatomischen Charaktere bezüglich der Tuberkulose der Lungen einerseits und der bronchialen Lymphdrüsen andererseits, sind typisch und mit ähnlichen Befunden schon beschriebener Fälle völlig übereinstimmend. Auch dieser Fall stellt somit Aspirationstuberkulose mit primärem Lungenherde dar.

Fall 38. 1909. 4 Monate alt. Die rechten Supraklavikulardrüsen sehr vergrößert, völlig verkäst. In beiden Lungen zahlreiche, bis hanfkorngroße, käsige Tuberkeln; im mittleren Teil des unteren Lappens der rechten Lunge ein haselnußgroßer, käsiger Herd, subpleural gelegen. Die rechten tracheobronchialen und bronchopulmonalen Lymphdrüsen sehr vergrößert und völlig verkäst, bilden ein zusammenhängendes Drüsenpaket; die rechten Bifurkationsdrüsen erbsengroß, völlig verkäst. In der Milz zahlreiche, miliare oder etwas größere, käsige Tuberkeln. In der Leber vereinzelte, käsige Tuberkeln. In beiden Nieren einige hanfkorngroße, gelblichweiße Tuberkeln. Die mesenterialen Lymphdrüsen erbsengroß, einige mit miliaren Tuberkeln. Sonst keine Tuberkulose.

Die ältesten tuberkulösen Veränderungen finden sich im rechten unteren Lungenlappen nebst den regionären bronchialen Lymphdrüsen, sowie in den rechtsseitigen Supraklavikulardrüsen. Es handelt sich erstens um Aspirationstuberkulose typischen Charakters, d. h. mit primärem Lungenherde, sowie Tuberkulose der regionären Bronchialdrüsen unter Freilassen der anderen bronchialen Lymphdrüsen. Die Tuberkulose der rechten Supraklavikulardrüsen könnte von den rechten tracheobronchialen Drüsen entstanden sein; hierfür spricht in gewissem Maße das Freibleiben der entsprechenden linken Drüsen, bei Freilassen auch der linken tracheobronchialen Drüsen, besonders wenn dieser Befund mit ganz ähnlichen in anderen Fällen zusammengestellt wird. Bei jenem Infektionsmodus wäre das Freilassen der paratrachealen Drüsen bemerkenswert. Andernfalls wäre man genötigt die käsige Tuberkulose der Supraklavikulardrüsen von einer pharyngo-oralen Infektion mit Überspringen sowohl der Eintrittspforten als der ersten Drüsenetappe anzunehmen. In Wirklichkeit hier zu entscheiden, ist nicht möglich.



Fall 39. Fall 40.

Fall 39. 1909. 8 Monate 18 Tage alt. Die linke Lunge ihrer ganzen Ausdehnung nach am Rippenfell fest verwachsen; im oberen Teil des linken oberen Lungenlappens, ganz subpleural, eine haselnußgroße Kaverne mit

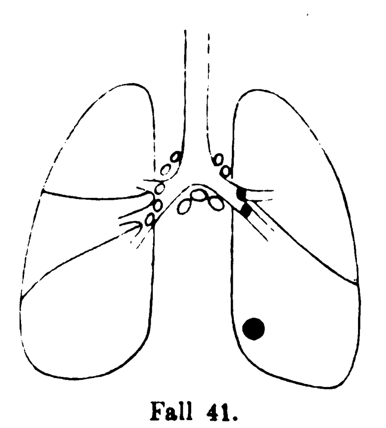


käsigen Wandungen, sowie in den mittleren Teilen des Lappens ein fast nußgroßer, käsiger Herd; sonst in der Lunge vereinzelte, käsige Tuberkeln. Rechte Lunge ohne tuberkulöse Veränderungen. Die linken bronchopulmonalen und tracheobronchialen Lymphdrüsen erbsen- bis bohnengroß, völlig verkäst; übrige Organe und Lymphdrüsen ohne tuberkulöse Veränderungen.

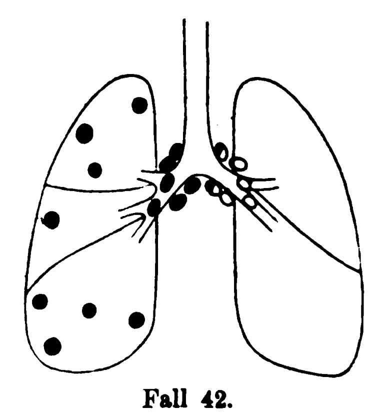
Der Fall stimmt mit einigen anderen, hier beschriebenen Fällen überein. Es liegt unzweideutig Aspirationstuberkulose mit primärem Lungenherde und käsige Tuberkulose nur der regionären Lymphdrüsen vor.

Fall 40. 1909. 11 Monate alt. Linke Lunge ihrer ganzen Ausdehnung nach am Rippenfell mittels dicken Bindegewebsmembranen, die käsige Herde einschließen, fest verwachsen; in beiden Lappen der linken Lunge einige haselnußgroße oder etwas kleinere, käsige Herde und im mittleren Teil des oberen Lappens vier miteinander in Verbindung stehende, nußgroße Kavernen mit käsig-nekrotischen Wandungen. In der rechten Lunge zahlreiche, überall zerstreute, bis hanfkorngroße, käsige Tuberkeln. Sämtliche bronchialen Lymphdrüsen sehr vergrößert, völlig verkäst, untereinander zu einer großen, tumorartigen Masse vereinigt. In der Milz zahlreiche bis hanfkorngroße, käsige Tuberkeln. In der Leber vereinzelte, miliare, meistens käsige Tuberkeln. In beiden Nieren vereinzelte, gelblichweiße Tuberkeln. Die Mesenteriallymphdrüsen erbsengroß, mit käsigen, miliaren Tuberkeln. Übrige Organe und Lymphdrüsen ohne tuberkulöse Veränderungen.

Die ältesten tuberkulösen Veränderungen beziehen sich auf die linke Lunge bzw. die linke Pleura und auf die bronchialen Lymphdrüsen. Sonst liegt akute hämatogene Miliartuberkulose vor. Der Fall bietet ein Beispiel von unilateraler Tuberkulose mit nachfolgender käsiger Tuberkulose der sämtlichen bronchialen Drüsengruppen. Daß die Drüsen sämtlich völlig verkäst sind, ist ein Befund, der wohl mit der sehr hochgradigen Veränderung in der Lunge in Zusammenhang steht.



Fall 41.



Fall 42.

Fall 41. 1909. 1 Monat 25 Tage alt. Rechtsseitige akute, fibrinöse Pleuritis. Rechte Lunge nichts Besonderes. In der linken Lunge im hinteren unteren Teil des unteren Lappens ein erbsengroßer, subpleuraler, käsiger Herd, in Erweichung begriffen; von diesem Herd bis zum Hilus zahlreiche, längs der Bronchialästchen angeordnete, hanfkorngroße oder kleinere, käsige Tuberkeln; daneben in der Lunge vereinzelte, käsige Tuberkeln. Die linken

bronchopulmonalen Lymphdrüsen bis bohnengroß, völlig verkäst. In der Milz vereinzelte miliare, graue sowie größere, käsige Tuberkeln. Sonst keine Tuberkulose.

Der Fall zeigt das typische Bild von Aspirationstuberkulose mit primärer, pulmonaler Lokalisation und sekundärer Tuberkulose der regionären Lymphdrüsen. Bemerkenswert ist das sehr geringe Alter des Kindes; der Tod desselben war durch eine akute, interkurrente Pleuritis verursacht, sonst hätte man die Tuberkulose wohl in fortgeschrittenerem, und daher vielleicht weniger eindeutigem Stadium gefunden.

Fall 42. 1909. 10 Monate alt. Herzbeutel nichts Besonderes; an der vorderen Herzwand einige subseröse, käsige Tuberkeln. In der rechten Lunge zahlreiche, meistens subpleural gelegene, haselnußgroße oder etwas kleinere, käsige Herde, sowie dazwischen zahlreiche, bis hanfkorngroße käsige Tuberkeln. In der linken Lunge zahlreiche, bis hanfkorngroße, käsige Tuberkeln. Die rechten tracheobronchialen und bronchopulmonalen Lymphdrüsen, sowie die rechtsseitigen Bifurkationsdrüsen bilden ein zusammenhängendes Ganzes aus walnußgroßen, käsigen, tumorartigen Massen. Einige der linken tracheobronchialen Drüsen, sowie der linken Bifurkationsdrüsen mit käsigen Herden. Milz mit zahlreichen, zu größeren Herden verschmelzenden, käsigen Tuberkeln. In der Leber zahlreiche, bis hanfkorngroße, käsige Tuberkeln. In beiden Nieren zahlreiche, gelblichweiße Tuberkeln. Die mesenterialen Lymphdrüsen erbsengroß, einige mit kleinen Tuberkeln. Sonst keine Tuberkulose.

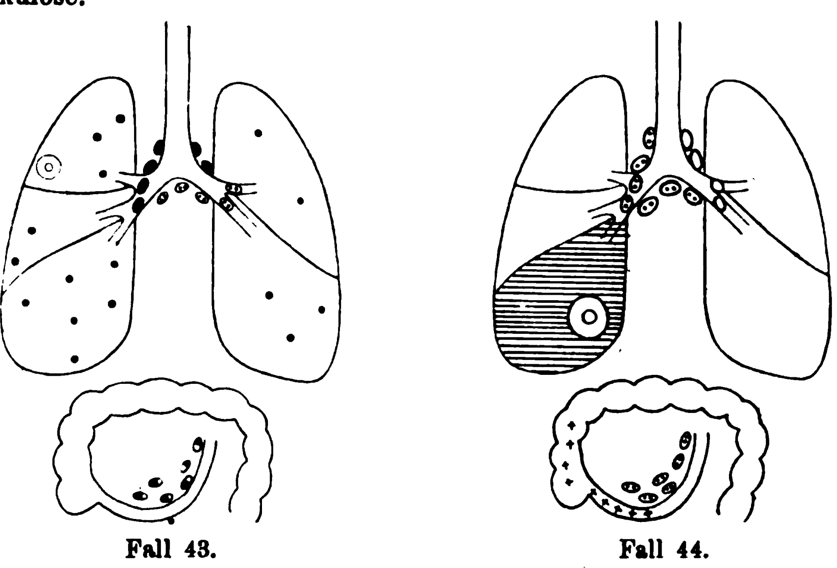
Hier sind ebenfalls die älteren, tuberkulösen Veränderungen in nur der einen Lunge, sowie in den regionären bronchialen Lymphdrüsen lokalisiert.

Fall 43. 1909. 5 Monate 8 Tage alt. Im unteren vorderen Teil des oberen Lappens der rechten Lunge eine haselnußgroße Kaverne mit käsigen Wandungen; daneben in beiden Lungen, vor allem aber in der rechten zahlreiche, überall zerstreute, kaum erbsengroße, käsige Herde, sowie hanfkorngroße, käsige Tuberkeln. Die rechten tracheobronchialen Lymphdrüsen bis zu walnußgroßen Tumoren vergrößert, völlig verkäst; die rechten bronchopulmonalen Drüsen ebenfalls vergrößert und völlig verkäst. Die tracheobronchialen Drüsen links vergrößert, völlig verkäst; die bronchopulmonalen Drüsen links, sowie die Bifurkationsdrüsen mäßig vergrößert, mit käsigen Tuberkeln. In der Milz zahlreiche, bis zu hanfkorngroße, käsige Tuberkeln. In der Leber zahlreiche, meistens käsige Tuberkeln. Die mesenterialen Lymphdrüsen erbsen- bis nußgroß, mit großen, käsigen Herden. Sonst keine Tuberkulose.

Der älteste tuberkulöse Herd der Lungen ist die haselnußgroße Kaverne des rechten oberen Lungenlappens. Die überall in den Lungen zerstreuten, bis nahezu erbsengroßen, käsigen Herde sind wahrscheinlich als sekundäre Aspirationsherde aus jenem kavernösen Herde anzusehen, wofür ebenfalls das größere Zahlreichsein derselben in der rechten Lunge spricht. Die rechtsseitigen bronchialen Lymphdrüsen sind völlig verkäst, ebenso die linken tracheobronchialen Drüsen; die linken bronchopulmonalen zeigen dagegen nur akute Tuberkulose, ebenso die Bifurkationsdrüsen. Die Tuberkulose der mesenterialen Lymphdrüsen ist wohl als sekundäre Deglutitionstuberkulose aus der ulzerösen Tuberkulose der rechten Lunge entstanden, dabei ohne primäre Lokalisation im Darme.



Fall 44. 1909. 8 Monate 11 Tage alt. In der linken Lunge zahlreiche, bis hanfkorngroße, käsige Tuberkeln. Rechte Lunge ihrer ganzen Ausdehnung nach ans Rippenfell fest verwachsen; in dem unteren-hinteren Teile des unteren Lappens eine fast walnußgroße Kaverne mit halbflüssigem, käsigem Inhalt; rings um die Kaverne ist der ganze untere Lappen von käsigen Pneumonien infiltriert; im oberen und mittleren Lappen zerstreute, hanfkorngroße, käsige Tuberkeln. Die rechten tracheobronchialen und bronchopulmonalen Lymphdrüsen, sowie die Bifurkationsdrüsen mäßig vergrößert, mit zahlreichen, käsigen Tuberkeln. In der Milz vereinzelte, miliare, käsige Tuberkeln. In der linken Niere eine hanfkorngroße, käsige Tuberkel. Im Ileum und im Kolon zahlreiche, teils follikulare, teils, vor allem im Ileum, ziemlich große, tuberkulöse Geschwüre. Die mesenterialen Lymphdrüsen erbsen- bis bohnengroß mit zahlreichen, käsigen Tuberkeln. Sonst keine Tuberkulose.



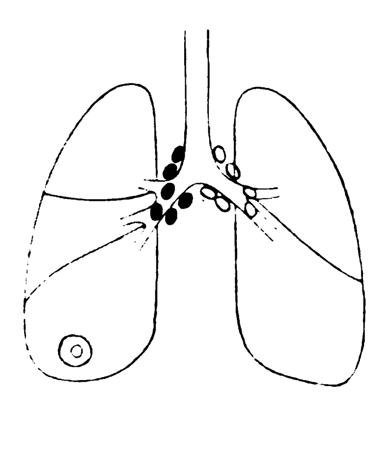
Fall 43. Fall 44.

Die ulzeröse Tuberkulose mit Kavernenbildung im unteren rechten Lungenlappen repräsentiert den ältesten tuberkulösen Herd, von welchem wahrscheinlich die Deglutitionstuberkulose sekundär entstanden ist; später ist es aus jenem primären Lungenherde zu lobärer, käsiger Pneumonie des ganzen Lappens gekommen. Auch hier das Bild von unilateraler, älterer Lungentuberkulose mit streng regionärer, wenn auch mehr akuter Tuberkulose der bronchialen Lymphdrüsen unter Freilassen der linksseitigen Drüsen bei Abwesenheit älterer Tuberkulose der linken Lunge.

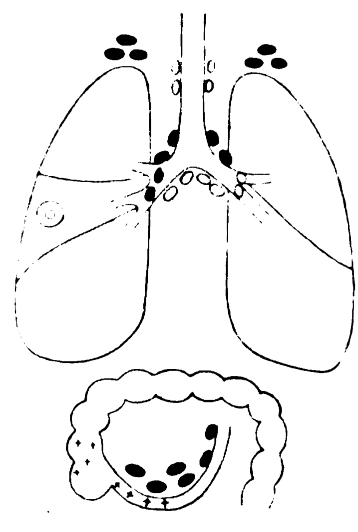
Fall 45. 1909. 9 Monate alt. Tuberkulöse Gehirnmeningitis. In beiden Lungen zerstreute, miliare, graue Tuberkeln; im unteren Teil des rechten Lappens eine haselnußgroße Kaverne mit halbflüssigem, käsigem Inhalt; die Lungengewebe rings um die Kaverne dicht durchsetzt von käsigen Herden. Die rechten tracheobronchialen und bronchopulmonalen Lymphdrüsen bis haselnußgroß, völlig verkäst und untereinander verwachsen; ebenso die rechtsseitigen Bifurkationsdrüsen vergrößert und völlig verkäst. In Milz und Leber vereinzelte, miliare oder etwas größere, meistens verkäste Tuberkeln. Übrige Organe und Lymphdrüsen ohne Tuberkulose.



Der Fall bildet das typische Bild für Aspirationstuberkulose mit primärem Lungenherde und Tuberkulose nur der regionären Lymphdrüsen.



Fall 45.

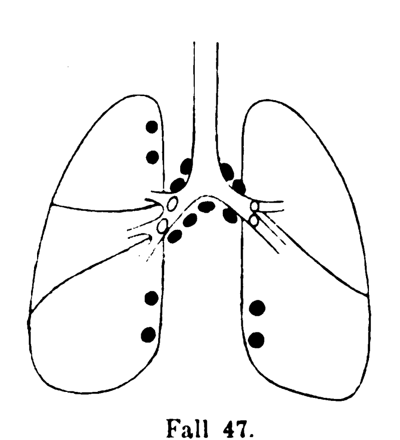


Fall 46.

Fall 46. 1909. 3 Monate 4 Tage alt. Die Supraklavikulardrüsen beiderseits bohnengroß, verkäst. Rechte Lunge am Rippenfell locker verwachsen. In beiden Lungen zahlreiche, gleichmäßig zerstreute, bis hanfkorngroße, käsige Tuberkeln; im mittleren Lappen der rechten Lunge eine subpleurale, fast haselnußgroße Kaverne, die von einer käsigen Zone umschlossen ist. Die bronchopulmonalen und tracheobronchialen Lymphdrüsen rechterseits erbsen- bis haselnußgroß, völlig verkäst; die linken trachobronchialen ebenfalls vergrößert und völlig verkäst. Die linken bronchopulmonalen Drüsen und die Bifurkationsdrüsen frei von Tuberkulose. In der Milz äußerst zahlreiche, miliare und etwas größere, meistens käsige Tuberkeln. In der Leber vereinzelte, miliare, käsige Tuberkeln. In beiden Nieren vereinzelte, käsige Tuberkeln. Im unteren Teil des Ileums und im oberen des Kolons ziemlich zahlreiche, follikulare, tuberkulöse Geschwüre. Die mesenterialen Lymphdrüsen erbsengroß, völlig verkäst. Sonst keine Tuberkulose.

Die unilaterale Lungentuberkulose mit einem einzigen, tuberkulösen Herde und diesem entsprechend die regionären Lymphdrüsen verkäst, ist für Aspirationstuberkulose bezeichnend. Die käsige Tuberkulose der Supraklavikulardrüsen ist in ähnlicher Weise wie in einigen schon früher erwähnten Fällen zu beurteilen, also entweder von den tracheobronchialen Drüsen fortgeleitet, wofür die Koinzidenz der Tuberkulose: beiderseitige Tracheobronchialdrüsen und beiderseitige Supraklavikulardrüsen sprechen, oder die Tuberkulose letzterer Drüsen ist pharyngo-oralen Ursprungs, ohne primären Herd an den Eintrittspforten; die erste Möglichkeit dürfte die wahrscheinlichste sein. Die Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose ist als Deglutitionstuberkulose, sekundär von der ulzerösen Tuberkulose der rechten Lunge entstanden, zu betrachten.

Fall 47. 1909. 2 Monate 24 Tage alt. Im hinteren Teile des oberen, rechten Lungenlappens sowie des unteren Lappens beider Lungen je zwei und zwei erbsengroße, käsige Herde, die nahe der Pleuraoberfläche liegen; daneben hier und da miliare, graue oder käsige Tuberkeln. Die tracheo-bronchialen Lymphdrüsen beiderseits, sowie sämtliche Bifurkationsdrüsen vergrößert, völlig verkäst. Sonst keine Tuberkulose.



Fall 47.

Nur die Lungen und die Mehrzahl der bronchialen Lymphdrüsen zeigen Tuberkulose; der Organismus sonst frei davon. Schon dies erhellt, daß hier Aspirationstuberkulose vorliegt. Das Freilassen der bronchopulmonalen Drüsen beiderseits entspricht den Befunden in den Fällen 23 und 25.

Zusammenfassung.

Der Übersichtlichkeit wegen werden die Ergebnisse der obigen 47 Sektionen auf zwei Gruppen von Fällen verteilt. Die eine umfaßt die Fälle von älterer Lungen- und Bronchialdrüsentuberkulose bei völligem Freilassen der mesenterialen Lymphdrüsen und des Darmes oder mit nur ganz frischer Tuberkulose der mesenterialen Drüsen (Gruppe A); die andere umfaßt die Fälle, wo auch in den mesenterialen Lymphdrüsen oder im Darm ältere Tuberkulose vorhanden war (Gruppe B).

Gruppe A.

Hierzu gehören 26 Fälle. In mehr als 50 Prozent aller Fälle waren also der Darm und die mesenterialen Drüsen völlig frei von älterer Tuberkulose. In sämtlichen Fällen liegt mehr oder weniger hochgradige Bronchialdrüsentuberkulose vor, wobei in 25 Fällen (96·15 Prozent) primäre Lokalisation der Tuberkulose in den Lungen nachzuweisen war; nur in einem Falle (9), wo sämtliche Gruppen der bronchialen Lymphdrüsen verkäst waren, war ein älterer Lungenherd nicht zu finden. Stets waren die regionären Drüsengruppen entweder allein oder jedenfalls am meisten tuberkulös verändert. In einem vereinzelten Falle könnte dies ein Zufall sein, wenn es sich aber um einen regelmäßig wiederkehrenden Befund handelt, ist es berechtigt allgemeine Schlußfolgerungen daraus zu ziehen.

Daß bei unilateraler Lungentuberkulose die tracheobronchialen Drüsen auch der anderen Seite häufig verkäst waren, bestätigt die normale Zusammengehörigkeit der beiden tracheobronchialen Drüsengruppen, zwischen denen nicht nur zahlreiche Verbindungen vorhanden sind, sondern sogar kleinere Drüsengruppen eingeschaltet sind, wie es Sukiennikow wohl zuerst betont hat. Es wäre daher fehlerhaft zu behaupten, daß bei Fällen



wie die betreffenden eine Infektion durch die freigelassene Lunge, unter Überspringen der entsprechenden bronchopulmonalen Drüsen vorliege. Dagegen wird in vier Fällen (23, 25, 30, 47) eine Abweichung von dem etappenartigen Ergriffensein der bronchialen Lymphdrüsen vorgetäuscht, obwohl sie zwar immer regionär befallen waren. Gemeinsam für sie ist, daß bei Verkäsung der Bifurkationsdrüsen oder der tracheobronchialen Drüsen die bronchopulmonalen völlig freigelassen waren; weiter hatten die einzelnen primären Lungenherde eine auffallend subpleurale Lage in den hinteren Teilen der Lungen, unweit des Hilus. Es scheint, daß man behaupten muß, daß hier entweder wirklich eine Ausnahme von dem etappenartigen Befallensein der regionären Lymphdrüsen vorliegt, oder daß die nicht ergriffenen Drüsen bei diesen Fällen die erste Etappe nicht ausmachen. Welches von beiden ist nicht zu entscheiden. Es ist aber daran zu erinnern, daß die Frage, ob die Lymphdrüsen als vollkommene Filter anzusehen sind, noch heute verschieden beantwortet wird. Ribbert meint, daß das Fortschreiten der Lymphdrüsentuberkulose streng etappenartig stattfinden muß, Noetzel u. a. sind dagegen der Meinung, daß die Lymphdrüsen keine vollkommenen Filter seien. Wie dem auch sei, bei den vorliegenden Sektionsfällen sind die Befunde nur einzelstehende Ausnahme. In der Regel, dies möchte ich stark betonen, erfolgt die Infektion der Lymphdrüsen entschieden etappenartig von der Eintrittspforte aus. Nur fünf Fälle meines Materials scheinen eine Ausnahme in jener Beziehung zu bilden; dabei betreffen vier Fälle die bronchopulmonalen Drüsen, ein Fall die Halslymphdrüsen. Es wäre wohl jedoch möglich, daß die Ausnahme nur scheinbar ist.

Ein gleichzeitiges Befallensein auch anderer Lymphdrüsen als der bronchialen Drüsen lag in nur vier Fällen vor und betraf: 1. die Supraklavikulardrüsen sowie die oberen, tiefen, zervikalen Lymphdrüsen beiderseits (Fall 13), 2. die Supraklavikulardrüsen nur rechts (Fall 38), 3. dieselben Drüsen nur links (Fall 6) und schließlich 4. die oberen, tiefen, zervikalen Lymphdrüsen allein (Fall 25). In jedem dieser Fälle waren die paratrachealen Lymphdrüsen frei von Tuberkulose, so daß völlige Diskontinuität der Tuberkulose der Halslymphdrüsen und der bronchialen Lymphdrüsen vorhanden war. Die Infektionswegefrage der Lungen und der bronchialen Lymphdrüsen wird in den hier betroffenen Fällen durch die Tuberkulose jener Drüsengebiete somit nicht beeinflußt. In den beiden Fällen, wo die oberen Halslymphdrüsen ergriffen waren (13, 25), hat man mit einer pharyngo-oralen Infektion zu rechnen, und somit liegt für diese Fälle eine doppelte Infektion vor; nur in einem Falle (13) waren Veränderungen in den Tonsillen nachzuweisen.

Bei der Beurteilung der tuberkulösen Infektion der Supraklavikular-



drüsen müssen die wichtigen normal-anatomischen Untersuchungen von Beitzke und von Most stets berücksichtigt werden. Wie bekannt, haben diese Autoren nachgewiesen, daß sich in gewissen Fällen — wie häufig, muß bis auf weiteres dahingestellt werden — Verbindungen zwischen den tracheobronchialen Lymphdrüsen und den Supraklavikulardrüsen finden können, wobei verständlicherweise die Lymphe immer in der Richtung von ersteren Drüsen nach den letzteren geht. Bei Tuberkulose der Supraklavikulardrüsen, wie in den hier angeführten Fällen, muß man also die Möglichkeit einer Infektion von verkästen tracheobronchialen Lymphdrüsen nicht außer Rechnung stellen. Im Falle 38 waren die beiden betreffenden Drüsen rechts tuberkulös verändert, während links die tracheobronchialen Drüsen und Supraklavikulardrüsen frei waren. Auch für den Fall 13 liegt die Möglichkeit einer Infektion aus derselben Quelle vor, da die betreffenden Drüsengruppen beiderseits tuberkulös waren; andererseits sind hier auch die oberen tiefen Halslymphdrüsen beiderseits tuberkulös infiziert, weshalb es möglich wäre, daß es sich hier um Infektion der Supraklavikulardrüsen, die ja P. Bartels u. a. zu den tiefen zervikalen Drüsen rechnen, als letzte Etappe handelt. Für die betreffenden Fälle ist es immer bemerkenswert, daß die paratrachealen Lymphdrüsen frei waren.

Auf einige Einzelheiten der Fälle dieser Gruppe, wie die Häufigkeit des unilateralen Befallenseins der Lungen, die Anzahl der Lungenherde, sowie ihre nähere Lage in der Lunge usw. einzugehen, scheint von Interesse zu sein, da sie für das pathologisch-anatomische Bild der primären Lungentuberkulose charakteristisch sind. Was zuerst die Anzahl der Lungenherde betrifft, so lag in 11 Fällen unter 25 ein einziger Herd vor (1, 2, 6, 11, 23, 30, 31, 37, 38, 41, 45). Dabei betreffen 8 Fälle die rechte Lunge, 3 die linke. Unter diesen 11 Fällen war der primäre Lungenherd 9 mal zum unteren Lungenlappen lokalisiert. Unter den 14 Fällen, wo mehr als ein primärer Lungenherd nachgewiesen werden konnte, war unilaterale Lungeninfektion in 10 Fällen vorhanden, wobei in 4 Fällen die rechte Lunge, in 6 Fällen die linke befallen war. Eine doppelseitige Infektion lag somit in nur 4 Fällen vor, wobei in 2 Fällen (13, 25) jede Lunge nur einen Herd zeigte. Die Häufigkeit der unilateralen Infektion ist also auffallend groß, da sie im ganzen in 21 Fällen vorkommt, d. h. 84 Prozent der Fälle dieser Gruppe. Die Bronchialdrüsen waren auch bei dem Vorhandensein von mehreren primären Lungenherden streng regionär nur in einem Falle (40), wo neben der unilateralen Lungentuberkulose hochgradige käsige Tuberkulose der entsprechenden Pleura vorlag, waren sämtliche bronchialen Lymphdrüsen verkäst, was ja bei den vielen Verbindungen der einzelnen Gruppen der bronchialen Drüsen leicht verständlich wird, wenn, wie in dem betreffenden Falle, genügende Be-



dingungen für reichliche Infektion der Drüsen vorhanden sind. Die Größe der primären Lungenherde war in den meisten Fällen auffallend, bis zu Haselnußgröße oder in mehreren Fällen noch mehr. Eine andere charakteristische Tatsache bei sämtlichen hierher gehörenden Fällen ist die entschieden periphere oder sogar fast subpleurale Lage der einzelnen primären Lungenherde. Dies tritt vor allem in den Fällen, wo nur ein einziger Lungenherd vorhanden ist, hervor, aber auch wo mehrere Lungenherde vorliegen, ist die vorzugsweise periphere Lage der primären Herde sehr auffallend.

In vier Fällen lag Kavernenbildung vor (4, 39, 40, 45), wobei in einem Falle die Kaverne der einzige primäre Lungenherd war. In den anderen drei Fällen fanden sich ein oder mehrere Herde daneben, die wohl aspiratorisch aus dem Kaverneninhalt entstanden waren.

In diesen sämtlichen Fällen bestand also isolierte ältere Lungen-Bronchialdrüsentuberkulose. Diese Tatsache, sowie der nähere Charakter der Tuberkulose, einerseits der Lungen, andererseits der bronchialen Lymphdrüsen, wobei derselbe konstante Typus immer vorhanden war, weisen entschieden auf primäre Infektion der Lungen hin. Bezüglich der Infektionsweise der Fälle dieser Gruppe meine ich also, daß es als einwandfrei behauptet werden kann, daß es sich in sämtlichen Fällen um Aspirationstuberkulose handelt; daneben in zwei Fällen pharyngo-orale Tuberkulose und somit in diesen zwei Fällen um doppelte Infektion.

Gruppe B.

Diese Gruppe umfaßt die 21 Fälle, wo ältere Tuberkulose sowohl in den bronchialen wie in den mesenterialen Lymphdrüsen oder im Darm nachgewiesen wurde. Daneben lag in 7 Fällen ältere Tuberkulose auch der zervikalen Lymphdrüsen vor. In den meisten Fällen kehrt betreffs der bronchialen Lymphdrüsen und ihres Quellgebietes derselbe regelmäßige Befund hinsichtlich der Lungenherde und des regionären Befallenseins der bronchialen Lymphdrüsen wieder, wie bei den Fällen der Gruppe A.

In 14 Fällen lag unilaterale Lungentuberkulose vor, wobei in 8 Fällen die rechte Lunge, in 6 Fällen die linke ergriffen war. Hierbei war in allen Fällen, mit Ausnahme eines einzigen (21) die Tuberkulose der bronchialen Drüsen entschieden regionär befallen; beim Falle 21 war neben zahlreichen käsigen Lungenherden käsige tuberkulöse Pleuritis vorhanden und dabei, ganz wie im analogen Fall (40) der Gruppe A, sämtliche bronchialen Lymphdrüsen verkäst. Unter den 14 Fällen, wo die Lungentuberkulose unilateral war, fanden sich die primären Lungenherde in nur einem Lungenlappen in 9 Fällen, wobei ein einziger Herd in 6 Fällen vorhanden war. Eine Bevorzugung des unteren Lungenlappens



ist hierbei nicht besonders hervortretend, da die Lokalisation in 4 Fällen den unteren Lappen, in 3 den oberen und in 2 den mittleren rechten betraf. Dagegen tritt auch hier wie bei den Fällen der Gruppe A die periphere oder subpleurale Lage der einzelnen Lungenherde entschieden hervor.

Unilaterale Tuberkulose der Lungen lag somit in 66·66 Prozent vor, was für die Beurteilung der Infektionsweise jener Lungentuberkulose zu berücksichtigen ist.

Unter den 14 Fällen von unilateraler Tuberkulose lag in 9 Fällen Kavernenbildung vor, somit in 64·28 Prozent. Diese hohe Frequenz von Kavernenbildung bei gleichzeitiger Intestinaltuberkulose ist sehr auffallend, und weist auf die Bedeutung der sekundären Infektion des Darmes von den Lungen aus hin. Für die übrigen 5 Fälle von unilateraler Infektion meine ich, daß am wahrscheinlichsten voneinander unabhängige Infektionen vorhanden waren, Aspirationstuberkulose einerseits, primäre Deglutitionstuberkulose andererseits und somit hier eine primäre doppelte Infektion, wie sie von Lubarsch, Ribbert, Harbitz zuerst hervorgehoben worden ist.

Die übrigen 7 Fälle der Gruppe B, wo die älteren Lungenherde nicht wie in den anderen Fällen dieser Gruppe unilateral, sondern doppelseitig vorhanden waren, zeigen sich daher komplizierter für die Beurteilung. Bei 4 Fällen (7, 10, 20, 43) möchte jedoch behauptet werden, daß am wahrscheinlichsten Aspirationstuberkulose und nicht metastatische Lungentuberkulose von primärer Deglutitionstuberkulose vorliegt. In 2 Fällen handelt es sich dabei wahrscheinlich um gleichzeitige Aspirations- und Deglutitionstuberkulose, in 2 Fällen ist die Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose aller Wahrscheinlichkeit nach als sekundäre Deglutitionstuberkulose von der kavernenhaltigen Lunge aus zu betrachten. Somit bleiben 3 Fälle übrig, in denen es dahingestellt werden muß, ob hier primäre doppelte Infektion oder metastatische Lungentuberkulose von primärer Deglutitionstuberkulose des Darmes und der mesenterialen Drüsen vorliege.

Es wäre nun noch der nähere Charakter der Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose zu besprechen. Unter den 21 Fällen war in nur 3 Fällen der Darm frei von Tuberkulose (21, 26, 43), während die mesenterialen Drüsen mehr oder weniger hochgradige Verkäsung zeigten. In den anderen 18 Fällen, somit in 85·71 Prozent der Fälle, lagen Herde des Darmes in Form mehr oder weniger zahlreicher tuberkulöser Geschwüre vor. Dabei zeigten die Mesenterialdrüsen in 3 Fällen nur mehr akute Tuberkulose, während sie in den übrigen Fällen völlig oder beinahe ganz verkäst waren. In 8 Fällen waren die Geschwüre zum Dünndarm lokalisiert; in 1 Fall war nur der Anfang des Dickdarms affiziert und in 9 Fällen fanden sich die Geschwüre in sowohl dem Dünndarm wie Dickdarm. In der Mehrzahl der Fälle waren die Geschwüre zahlreich vorhanden.



Außer den bronchialen und mesenterialen Lymphdrüsen mit ihrem Quellgebiete zeigten sich in 7 Fällen (10, 20, 21, 27, 32, 34, 46) auch die zervikalen Lymphdrüsen mehr oder weniger hochgradig verkäst. Dabei waren die Supraklavikulardrüsen in 5 Fällen beiderseits und in 1 Falle unilateral völlig verkäst; wo die Drüsen beiderseits verkäst waren, zeigten sich auch die tracheobronchialen Drüsen beiderseits verkäst, bei der unilateralen Verkäsung der Supraklavikulardrüsen waren nur die gleichzeitigen tracheobronchialen Drüsen verkäst. In 5 Fällen, wo die oberen Halslymphdrüsen tuberkulös waren, muß pharyngo-orale Infektion angenommen werden, wobei wenigstens für 3 Fälle die Supraklavikulardrüsen als letzte Etappe der tiefen zervikalen Lymphdrüsen befallen sein können (10, 32, 34), obwohl die Möglichkeit einer Infektion dieser Drüsen von den tracheobronchialen Drüsen aus in jedem der Fälle zu berücksichtigen ist; in 1 Fall, wo die Supraklavikulardrüsen allein unter den zervikalen Drüsen tuberkulös waren, ist letztere Infektionsweise wohl die einzige. Daß die paratrachealen Lymphdrüsen in keinem der 7 Fälle tuberkulös verändert waren, möchte besonders hervorgehoben werden. Weiter ist zu berücksichtigen, daß in drei der Fälle, wo die oberen Halslymphdrüsen tuberkulös waren, Kavernenbildung in den Lungen vorhanden war, so daß man die Möglichkeit einer sekundären pharyngo-oralen Infektion von den Lungen aus wenigstens in diesen Fällen in Betracht zu ziehen hat. Bei den anderen Fällen hat man, insoweit auch die Lungen- und Darmtuberkulose als gleichzeitige primäre Infektionen anzusehen sind, eine dreifache primäre Infektion anzunehmen, was ja nicht eigenartiger als eine doppelte primäre Infektion sein dürfte.

In der Mehrzahl der Fälle dieser Gruppe, wo gleichzeitig ältere Lungen-Bronchialdrüsentuberkulose und ältere Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose vorhanden waren, zeigte also die Tuberkulose der Lungen und der bronchialen Drüsen immer denselben Charakter und Typus wie bei den obigen Fällen, wo isolierte ältere Lungen-Bronchialdrüsentuberkulose bestand. Trotz des Vorhandensein der Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose scheint es mir daher berechtigt zu behaupten, daß auch bei den nun betreffenden Fällen die Lungen-Bronchialdrüsentuberkulose auf primäre Infektion der Lungen zurückzuführen ist.

Kurze Zusammenfassung der unter Gruppe A und B erwähnten Ergebnisse bei Kindern unter einem Jahre.

Unter 47 Fällen lag somit in 21 Fällen ältere Tuberkulose der mesenterialen Lymphdrüsen oder des Darmes vor, während die übrigen 26 Fälle völliges Freilassen dieser Drüsen und des Darmes von älterer Tuberkulose zeigten. In allen Fällen aber war ältere Tuberkulose in den

bronchialen Lymphdrüsen oder in den Lungen nachzuweisen, so daß in keinem Falle isolierte Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose vorhanden war. Mit Ausnahme von drei Fällen, wo der nähere Charakter der Tuberkulose der Lungen vom Typus derselben bei den anderen Fällen abweicht, und wo die Möglichkeit eines metastatischen Ursprunges der Lungentuberkulose darum nicht ganz abzuweisen ist, muß für die übrigen 44 Fälle die Tuberkulose der Lungen und der bronchialen Lymphdrüsen als Aspirationstuberkulose bezeichnet werden. Hierbei konnte in 43 Fällen, d. h. in 97·73 Prozent primäre Lokalisation der Tuberkulose in den Lungen nachgewiesen werden. Den primären Lungenherden gegenüber war die Tuberkulose der bronchialen Lymphdrüsen streng regionär. Eigentliche Ausnahmen hiervon kamen nur bei zwei Fällen vor, wo die unilaterale Lungentuberkulose sehr hochgradig und darum sämtliche Drüsengruppen verkäst waren.

Für die 43 Fälle, wo Aspirationstuberkulose mit primärer Lokalisation in den Lungen anzunehmen ist, sind folgende Charaktere der Lungentuberkulose besonders zu beachten. In 35 Fällen war die Lungentuberkulose unilateral, wobei die primäre Lokalisation in 20 Fällen die rechte Lunge, in 15 die linke betraf; in 14 Fällen waren die Herde im unteren Lungenlappen lokalisiert. Ein einziger Lungenherd kam in 17 Fällen vor, somit in beinahe 50 Prozent der Fälle von unilateraler Infektion der Lungen; hierbei betraf die Lokalisation in 12 Fällen den unteren Lungenlappen. Für sämtliche Fälle, obgleich bei den Fällen von unilateraler Infektion am meisten hervortretend, war die Lage der Herde ganz peripher, am häufigsten sogar fast subpleural. Unter den 46 Fällen, wo ältere Lungentuberkulose vorhanden war — d. h. sämtliche Fälle mit Ausnahme nur eines einzigen — lag in 15 Fällen Kavernenbildung vor, wovon nicht weniger als 11 Fälle, d. h. mehr als 50 Prozent, diejenigen betreffen, die gleichzeitig Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose zeigten. Dies weist entschieden auf die Bedeutung der sekundären Deglutitionstuberkulose von den Lungen aus hin, so daß auch beim Säuglinge dieser Möglichkeit nachgeforscht werden sollte, ehe primäre Deglutitionstuberkulose angenommen wird.

Unter den 21 Fällen von älterer Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose hat man also aller Wahrscheinlichkeit nach in 11 Fällen mit sekundärer Deglutitionstuberkulose von den Lungen aus zu rechnen, in 7 Fällen lag wahrscheinlich eine doppelte primäre Infektion vor, einerseits Aspirationstuberkulose, andererseits Deglutitionstuberkulose, und schließlich dürfte es sich in 3 Fällen möglicherweise um primäre Deglutitionstuberkulose mit sekundär metastatischer Lungentuberkulose handeln, obgleich es sich auch bei diesen Fällen ebensowohl um etwa gleichzeitige, doppelte Infektion handeln könnte.



In 18 Fällen waren tuberkulöse Veränderungen im Darme vorhanden, also nur 3 Fälle zeigten käsige Tuberkulose der mesenterialen Lymphdrüsen ohne Beteiligung des Darmes. Häufig konnte auch hier ein regionäres Befallensein der Lymphdrüsen konstatiert werden, wenn auch nicht so auffallend wie bei den bronchialen Drüsen, was ja wegen der vielen Verbindungen und der häufigen Abweichungen im Verlauf derselben nicht zu verwundern ist.

In 11 Fällen zeigten sich die zervikalen Lymphdrüsen mehr oder weniger ausgedehnt verkäst, wobei in 4 Fällen die Supraklavikulardrüsen allein ergriffen waren; in den übrigen 7 Fällen waren die oberen Halsdrüsen befallen, und dabei in 5 Fällen auch die Supraklavikulardrüsen beiderseits. In 3 Fällen von Tuberkulose der oberen Halsdrüsen lag kavernöse Lungentuberkulose vor; in diesen Fällen war ebenfalls ulzeröse Tuberkulose des Darmes vorhanden; in höchstens 4 Fällen handelt es sich also um primäre pharyngo-orale Infektion. Käsige Tuberkulose der paratrachealen Drüsen lag in 3 Fällen vor; in keinem waren die Supraklavikulardrüsen befallen.

In obiger Zusammenstellung ist nur auf diejenigen Sektionsbefunde eingegangen worden, die für die Infektionswegefrage mehr direkte Bedeutung haben. Die übrigen pathologisch-anatomischen Befunde der hier betreffenden Fälle sind aber dennoch nicht ohne jeden Wert bei der Beurteilung des Verlaufs der Infektion. Sie weisen nämlich auf die weitere Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses beim Säuglinge hin, und wenn dabei eine gewisse Gesetzmäßigkeit zu erkennen ist, so belehrt dies über die verschiedene und wechselnde Disposition der einzelnen Organe und Gewebe tuberkulös zu erkranken. Bei der Zusammenstellung dieser übrigen Ergebnisse der obigen 47 Fälle möchte ich folgendes in Kürze hervorheben.

Die weitere Ausbreitung und Lokalisation der Tuberkulose außerhalb des zuerst befallenen Organs und dessen Lymphdrüsengebiet wechselt wohl ein wenig in den einzelnen Fällen des obigen Materials, stellt aber im großen und ganzen einen regelmäßigen Verlauf dar. Was zuerst die Häufigkeit der Tuberkulose in den einzelnen Organen betrifft, so liefert folgende Zusammenstellung, wobei jede beobachtete tuberkulöse Veränderung eines Organs aufgenommen worden ist, eine orientierende Übersicht.

Lokalisation der Tuberkulose bei den 47 Sektionsfällen von Säuglingen.

Bronchiale Lymphdrüs.	100·0	Proz.	Nieren	34·0	Proz.
Lungen	97·8	„	Zervikale Lymphdrüsen	22·9	„
Milz	82·9	„	Herz	10·6	„
Leber	61·7	„	Pankreas	4·2	„
Mesenteriale Lymphdr.	57·4	„	Nebennieren	2·1	„
Darm	38·3	„	Tonsillen	2·1	„
Hrnhäute und Gehirn	36·6	„			



Aus der Frequenz allein sind Schlußfolgerungen über die besondere Disposition des einzelnen Organs tuberkulös zu erkranken nicht zu ziehen, da auch die Infektionsmöglichkeit eine wichtige Rolle bei der Lokalisation der Tuberkulose spielt. Es dürfen also nur diejenigen Organe untereinander verglichen werden, wo diese Möglichkeit gleich groß zu sein angenommen werden kann, was aber nur betreffs derjenigen Organe möglich st, die nur metastatisch erkranken können, und dann gibt es noch Ausnahme. Die Organdisposition ist also teils in rein anatomischen Bedingungen, teils in der eigenartigen Beschaffenheit des Gewebes selbst zu suchen. Als Beispiel der anatomischen Disposition sind die Lungen bei metastatischer Tuberkulose von Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose; dann empfangen die Lungen als erste Organetappe die ganze Menge der Bazillen, die erst nach Passieren des kleinen Kreislaufs den ganzen Organismus überschwemmen können. Daß in letzterer Zeit die Bedeutung dieser anatomischen Disposition der Lungen von einigen Autoren bestritten worden ist, ändert nicht die anatomische Tatsache. Ähnliches gilt auch bei einfacheren Verhältnissen, so daß schon die Größe eines Organs zu berücksichtigen ist. Es ist z. B. von vornherein zu erwarten, daß bei hämatogener Infektion die Lokalisationsherde in der Leber zahlreicher vorhanden sein sollen als in den Nebennieren, woraus folgt, daß das Freilassen der letzteren in einer Anzahl von Fällen nicht ohne weiteres als Ausdruck einer größeren Gewebeimmunität anzusehen ist. Wenn aus dem vorliegenden Sektionsmaterial diejenigen Organe in Betracht genommen werden, bei denen es sich um nur metastatische, hämatogene Tuberkulose handeln kann, also Milz, Leber, Gehirn bzw. Hirnhäute, Nieren, Herz, Pankreas, Nebennieren, tritt ein augenfällig verschiedenes Befallensein dieser Organe von der tuberkulösen Infektion hervor. Es ist klar, daß jene Verschiedenheit hinsichtlich der Lokalisation der Tuberkulose ihre gut gegründete Ursache haben muß. Unter den erwähnten Organen stehen Milz und Leber zu vorderst, wenn auch eine Verschiedenheit nicht nur bezüglich der Häufigkeit des Befallenseins, sondern noch mehr hinsichtlich der relativen Menge der tuberkulösen Herde in den beiden Organen, sowie auch betreffs der Größe der Herde sich nachweisen ließ; die Anzahl der Tuberkeln in der Milz war viel größer als die in der Leber, ebenso die Größe der Knötchen. Milz und Leber zeigen also anderen Organen gegenüber eine auffallende Disposition tuberkulös zu erkranken; weiter ist es deutlich, daß die Milz in dieser Beziehung noch größere Disposition als die Leber zeigt; hier liegt also verschiedene Gewebeimmunität der betreffenden Organe vor.

Nach dem obigen Material zeigen die Nieren, sowie die Hirnhäute, bzw. das Gehirn ziemlich hohe Tuberkulosefrequenz, wenn sie auch kaum



die Hälfte derjenigen der Milz beträgt. Was die Nieren betrifft, so ist es auffallend, daß sie in fast jedem Fall, wo sie affiziert waren, nur sehr wenige tuberkulöse Herde zeigten; da die eigenartige Anordnung der Blutgefäße der Nieren vielmehr günstige Bedingungen für das Haften der Bazillen liefern müßte, wird das Verhältnis noch mehr auffallend. Gerade bezüglich der Nieren ist es jedoch fraglich, ob es ohne weiteres berechtigt ist, aus diesen Umständen allein Schlüsse über Geweberesistenz zu ziehen, da die Nieren als Ausscheidungsorgane eine ganz besondere Stellung, auch Mikroorganismen gegenüber, einnehmen, wenn auch die Ansichten darüber, besonders hinsichtlich der Tuberkelbazillen und ihrer Ausscheidung, auseinandergehen. In 13 Fällen lag tuberkulöse Meningitis vor, wobei in 5 Fällen gleichzeitig solitäre Hirntuberkeln vorhanden waren; in 4 Fällen fanden sich solitäre Hirntuberkeln ohne Meningitis. Mit Ausnahme nur eines Falles (9) lag in allen übrigen Fällen von tuberkulöser Meningitis allgemeine Miliartuberkulose vor. In den vier Fällen von Solitärtuberkeln ohne Meningitis war das Solitärtuberkel in zwei Fällen multipel vorhanden; in jedem Fall waren sie im Großhirn lokalisiert, nur einmal, wo sie multipel waren, auch im Kleinhirn; in fast allen Fällen hatten sie eine so beträchtliche Größe erreicht, daß sie aus einer schon früh stattgefundenen Infektion des Blutes entstanden sein müssen. Wenn nun im Gehirn sehr häufig große, ältere käsige Tuberkeln angetroffen werden, während andere vom Blute aus infizierte Organe nur viel jüngere Tuberkeln zeigen, so weist dieses auf besondere Disposition des Gehirns hin. Was endlich Herz, Pankreas und Nebennieren betrifft, so zeigte das Herz einmal ein haselnußgroßes Tuberkel, sonst waren die Tuberkelknötchen als Teilerscheinung der allgemeinen Miliartuberkulose anzusehen, was auch bei der Tuberkulose der Nebennieren der Fall war. Die Tuberkulose des Pankreas war in beiden Fällen durch ein etwa haselnußgroßes, käsiges Tuberkel charakterisiert, ohne andere tuberkulöse Veränderungen des Organs.

Diese, an sich ganz geläufigen pathologisch-anatomischen Befunde, sind hier berücksichtigt, um damit zu betonen, daß jene alltäglichen Beobachtungen Tatsachen darstellen, welche die Bedeutung der lokalen natürlichen Organ- und Geweberesistenz bei der Tuberkuloseinfektion deutlich zeigen. Die Berücksichtigung auch dieser natürlichen Geweberesistenz der einzelnen Organe scheint mir ebenso wichtig bei der Forschung über die Tuberkuloseinfektion zu sein, wie einer durch frühere Tuberkulose erworbenen Immunität Rechnung zu tragen.



Schlußfolgerungen
aus dem Sektionsmaterial von Kindern unter einem Jahr.

Während des ersten Lebensjahres, also im Säuglingsalter, ist bei der Frage nach der Infektionsweise der Tuberkulose in erster Hand folgendes zu beachten:

Die Aspirationstuberkulose ist die häufigste Form der tuberkulösen Infektion; sie kommt als primäre Tuberkulose am meisten isoliert vor.

Primäre Deglutitionstuberkulose kommt vor, ist aber viel seltener als die Aspirationstuberkulose; als isolierte Form der tuberkulösen Infektion war sie in keinem Falle zu beobachten. Die sekundäre Deglutitionstuberkulose von den Lungen aus scheint so häufig bei Säuglingen zu sein, daß darauf in jedem Fall von Deglutitionstuberkulose zu achten ist.

Die Aspirationstuberkulose tritt in der Regel unter dem Bilde der Lungen-Bronchialdrüsentuberkulose auf; nur ausnahmsweise sind die Lungen frei von primären Herden.

Die Deglutitionstuberkulose zeigt in der Regel das Bild von Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose.

Die pharyngo-orale Infektion weicht von den beiden anderen Formen darin ab, als hier nur sehr selten tuberkulöse Veränderungen an der Eintrittspforte nachzuweisen waren. Die Möglichkeit ihres Zustandekommens durch sekundäre Infektion von Tuberkulose der Lungen aus ist zu berücksichtigen.

Obwohl die in der Atemluft suspendierten Bazillen verschluckt, die in der Nahrung enthaltenen aspiriert werden können, so ist jedenfalls klar, daß aller Wahrscheinlichkeit nach die Bazillen der Atemluft leichter aspiriert werden als die in der Nahrung enthaltenen. Daraus folgt, daß die Aspirationstuberkulose in der Regel aus inhalierten Bazillen entstehen muß, und da diese Tuberkulose im Säuglingsalter die häufigere ist, muß die Säuglingstuberkulose demnach auch am häufigsten durch Inhalation von Tuberkelbazillen entstehen, d. h. daß die primäre Tuberkulose im Säuglingsalter am häufigsten nicht nur Aspirationstuberkulose, sondern auch Inhalationstuberkulose ist.

II. Kinder über ein Jahr alt.

Das Sektionsmaterial umfaßt 152 Fälle. Mit Ausnahme von drei Fällen älterer Kinder ist sonst nur das Alter von 1 bis 12 Jahren vertreten, also das eigentliche Kindesalter. Die meisten Fälle betreffen jedoch die jüngeren Altersstufen von 1 bis 6 Jahre alter Kinder, nämlich 117 Fälle, wobei die Frequenz der Tuberkulose in rasch fallender Skala sukzessive vom 1. bis 6. Jahre abnimmt, so daß die Frequenzkurve einen



auffallend steil absteigenden Verlauf zeigt; das Material ist aber zu gering, um weiter statistisch ausgenutzt werden zu können. Für das Folgende ist es auch nur wichtig, bestätigen zu können, daß das Material aus dem eigentlichen Kindesalter jenseits des Säuglingsalters stammt.

Zunächst werden die Fälle von denselben Gesichtspunkten wie bei den obigen Fällen der Säuglinge betrachtet, also nach dem Vorhandensein älterer Tuberkulose der befallenen Lymphdrüsen und ihres Quellgebietes. Es ergibt sich dann folgendes: In 80 Fällen ältere Tuberkulose der Lungen oder der bronchialen Lymphdrüsen allein, so daß in keinen anderen Lymphdrüsen oder ihrem Quellgebiet ältere Tuberkulose vorhanden war; in 47 Fällen ältere Tuberkulose einerseits der Lungen und der bronchialen Lymphdrüsen, andererseits des Darmes und der mesenterialen Lymphdrüsen; in 8 Fällen primäre, isolierte Darm- und Mesenterialdrüsentuberkulose; in 8 Fällen ältere Tuberkulose einerseits der Lungen und der bronchialen Lymphdrüsen, andererseits der zervikalen Lymphdrüsen; in 7 Fällen ältere Tuberkulose in drei verschiedenen Lymphdrüsengebieten: 1. in den bronchialen Lymphdrüsen mit älteren Lungenherden in allen Fällen, 2. in den mesenterialen Lymphdrüsen mit tuberkulösen Geschwüren im Darm in 6 Fällen, sowie 3. in den zervikalen Lymphdrüsen ohne Tuberkulose in ihrem Quellgebiet; zuletzt in einem Falle ältere Tuberkulose nur der zervikalen Lymphdrüsen allein, wobei tuberkulöse Geschwüre an den Gaumenbogen, der Uvula und der hinteren Wand des Pharynx vorhanden waren, sowie in einem Falle ältere Tuberkulose einerseits der mesenterialen Lymphdrüsen mit tuberkulösen Geschwüren im Darme, andererseits der zervikalen Lymphdrüsen ohne nachweisbare Herde im Quellgebiete derselben.

In den 80 Fällen, wo nur die bronchialen Lymphdrüsen oder die Lungen von älterer Tuberkulose befallen waren, lag in 72 Fällen ältere Tuberkulose der Drüsen vor, in 8 Fällen zeigten sie nur akute Tuberkulose; die Lungen wiesen ältere, primäre Lokalisation in 69 Fällen, wobei die tuberkulösen Herde in 61 Fällen bei älterer Bronchialdrüsentuberkulose nachgewiesen wurden, in den übrigen 8 Fällen zeigten die Lymphdrüsen nur frischere Tuberkulose. Isolierte, ältere Lungen-Bronchialdrüsentuberkulose, also ohne ältere Tuberkulose anderer Lymphdrüsen und ihres Quellgebietes, lag somit in 52·61 Prozent vor. Unilaterale Lokalisation der Lungenherde bestand in 53 Fällen; in den übrigen 16 Fällen waren in nur 7 Fällen mehr als ein einziger älterer Herd in jeder Lunge nachweisbar. Unter den 53 Fällen unilateraler Lokalisation kam ein einziger älterer Lungenherd in 41 Fällen vor. In den meisten dieser Fälle waren also primäre Lokalisationsherde in den Lungen nachzuweisen. Auch wurden hier die gleichen Beziehungen zwischen befallenen Lymphdrüsen und

Lungen wie bei Säuglingen beobachtet. Das streng regionäre Befallensein der Drüsen war bei diesen älteren Kindern ebenso regelmäßig zu konstatieren wie bei den Säuglingen. Kein einziger Fall lieferte eine Stütze für die Ansicht von der deszendierenden Natur der Bronchialdrüsentuberkulose, von Tuberkulose der zervikalen Lymphdrüsen aus. Hinsichtlich der Lungen besteht betreffs der Lokalisation der tuberkulösen Herde ebenfalls völlige Übereinstimmung mit den Verhältnissen bei Säuglingen. Auch hier ist keineswegs der Hilusteil der Lungen bevorzugt, sondern die älteren tuberkulösen Herde haben vielmehr in der Regel eine periphere oder sogar subpleurale Lage; eine besondere Bevorzugung der Lungenspitze war in mehreren Fällen, aber durchaus nicht häufig, zu beobachten; jedenfalls war aber die Spitzentuberkulose hier auffallend häufiger als bei den Säuglingen. Aus gleichen Gründen, die bei der Besprechung der Ergebnisse des Säuglingsmaterials dargelegt worden sind, meine ich, daß diese Fälle ebenfalls als Aspirationstuberkulose aufzufassen sind, wobei primäre Lokalisation der Tuberkulose in den Lungen in 86·25 Prozent der Fälle nachzuweisen war.

Unter den 47 Fällen, wo ältere Tuberkulose sowohl in den bronchialen Drüsen und Lungen wie in den mesenterialen Drüsen und im Darme vorhanden war, fand sich in 42 Fällen ältere Tuberkulose der Bronchialdrüsen; in 5 Fällen zeigten sie nur frischere Tuberkulose. In letzteren 5 Fällen, sowie in 40 Fällen, wo die Lymphdrüsen ältere Veränderungen aufwiesen, zeigten die Lungen ältere Tuberkulose als Ausdruck der primären Lokalisation der Infektion, somit in zusammen 45 Fällen. Hierbei lag unilaterale Lokalisation in 37 Fällen vor mit einem einzigen Herde in 23 Fällen. In sämtlichen 8 Fällen, wo primäre Lokalisation der Tuberkulose in beiden Lungen nachzuweisen war, lag in jeder Lunge nur ein einziger primärer Herd vor. Kavernenbildung bestand unter den 45 Fällen in 19. Bei den obigen 80 Fällen, wo keine Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose, sondern ältere Tuberkulose allein der bronchialen Drüsen und der Lungen vorhanden war, zeigten die Lungen nur in 11 Fällen Kavernenbildung. Diese Befunde weisen auf die Bedeutung hin, die die sekundäre Deglutitionstuberkulose von den Lungen aus auch hier hat. Die mesenterialen Lymphdrüsen zeigten in sämtlichen 47 Fällen Verkäsung in wechselnder Ausbreitung; hierbei waren mehr oder weniger reichlich tuberkulöse Geschwüre im Darme in 39 Fällen vorhanden. Es muß unter diesen 47 Fällen in 2 von denselben dahingestellt werden, ob die Lungen-Bronchialdrüsentuberkulose metastatisch entstanden sei; in den übrigen 45 Fällen hat man dagegen Aspirationstuberkulose anzunehmen, wobei wenigstens in 19 Fällen die Darm-Mesenterialdrüsentuberkulose als sekundäre Deglutitionstuberkulose von den Lungen aus zu bezeichnen ist,



während also, aller Wahrscheinlichkeit nach, primäre Deglutitionstuberkulose in höchstens 28 Fällen vorhanden war, in welchen Fällen sonach doppelte Infektion bestände.

In den 8 Fällen, wo neben älterer Tuberkulose der Lungen oder der bronchialen Drüsen auch die zervikalen Lymphdrüsen ältere Veränderungen zeigten, war primäre Lokalisation in den Lungen in allen Fällen nachzuweisen, mit Befallensein der regionären Lymphdrüsen; in einem Falle zeigten die Gaumenbogen tuberkulöse Geschwüre; in 2 Fällen lag in den Lungen Kavernenbildung vor; in allen Fällen waren die oberen tiefen Halsdrüsen befallen; in 7 Fällen lag käsige Tuberkulose der Supraklavikulardrüsen vor, in 4 Fällen beiderseits, die paratrachealen Lymphdrüsen dabei in 2 Fällen völlig verkäst; in allen 7 Fällen waren die tracheobronchialen Drüsen beiderseits völlig verkäst.

In den 7 Fällen, wo die bronchialen und mesenterialen Drüsen, sowie die oberen tiefen Halslymphdrüsen mehr oder weniger hochgradige Verkäsung zeigten, bestand in allen Fällen ältere Tuberkulose der Lungen, in 3 Fällen mit Kavernenbildung, in 6 Fällen fanden sich tuberkulöse Geschwüre des Darmes, in keinem Fall fanden sich Veränderungen im Quellgebiet der zervikalen Lymphdrüsen, und in keinem der Fälle waren die Supraklavikulardrüsen befallen. Wahrscheinlich hat man hier in 4 Fällen mit einer dreifachen Infektion zu rechnen.

In 8 Fällen lag primäre, isolierte Tuberkulose der mesenterialen Lymphdrüsen vor, wobei tuberkulöse Geschwüre in 2 Fällen vorhanden waren, in den 6 übrigen Fällen konnten keine Darmveränderungen nachgewiesen werden; das jüngste Kind war $1^1/_2$ Jahre, das älteste $10^1/_2$ Jahre alt; der Tod war in 6 Fällen durch tuberkulöse Meningitis erfolgt; in einem Falle (das älteste Kind), wo die mesenterialen Drüsen Verkäsung mit starker Verkalkung zeigten, lag hochgradige Anämie mit fettiger Entartung des Herzens, der Leber und der Nieren als Todesursache vor. Diese 8 Fälle stellen also die Befunde von sicherer primärer Deglutitionstuberkulose dar. Bei dem ganzen Materiale von 199 Fällen tuberkulöser Kinder lag somit in 4·02 Prozent sichere, primäre Deglutitionstuberkulose vor. Werden sämtliche Fälle, wo primäre Deglutitionstuberkulose nebst anderer Infektionsweise vorhanden war, mitgerechnet, steigt die Frequenz der primären Deglutitionstuberkulose bis zu 22·1 Proz. Diese Zahl betrachte ich eher als ein wenig zu hoch als zu niedrig, glaube aber, daß sie im großen und ganzen einen richtigen Durchschnitt darstellt.

Zum Vergleich mit den Ergebnissen bei Säuglingen wird auch hier eine prozentische Zusammenstellung von dem Befallensein der einzelnen Organe, ohne Rücksicht, ob dabei ältere oder akute Tuberkulose vorhanden war, geliefert.



Lokalisation der Tuberkulose
bei den 152 Sektionsfällen älterer Kinder.

Bronchiale Lymphdrüsen	93·4 Proz.	Darm	33·6 Proz.
Lungen	91·4 „	Gehirn und Hirnhäute .	61·8 „
Milz	68·4 „	Nieren	27·6 „
Leber	57·8 „	Zervikale Lymphdrüsen	11·2 „
Mesenteriale Lymphdrüs.	48·0 „		

Werden diese Zahlen mit den oben über Säuglinge gelieferten verglichen, so ist zunächst zu bemerken, daß das Befallensein der einzelnen Organe, wenn vorläufig von dem zentralen Nervensystem abgesehen wird, bei Kindern über 1 Jahr den Säuglingen gegenüber durchaus niedrigere Zahlen zeigt, welche augenscheinlich auf einer geringeren Tendenz der Tuberkulose sich nach einmaliger, primärer Lokalisation zu verallgemeinern beruhen muß. Diese Erscheinung weist auf eine größere Fähigkeit des Gewebes hin, den tuberkulösen Prozeß zu lokalisieren, was demnach besonders dem primär affizierten Organ, hier also am häufigsten den Lungen gilt, des weiteren auch auf eine verminderte Disposition der einzelnen Organe des Organismus, bei Infektion des Blutes zu erkranken.

Hinsichtlich Milz, Leber und Nieren besteht völlige Übereinstimmung mit den im Säuglingsalter obwaltenden Verhältnissen betreffs der Frequenz der tuberkulösen Infektion. Das Gehirn und vor allem die Hirnhäute zeigen dagegen eine auffallend höhere Frequenz; da das Gehirn allein nur 12 mal tuberkulös affiziert war, ist überwiegend die tuberkulöse Meningitis dabei zu berücksichtigen. Hier wie bei den Säuglingen trat die Meningitis fast konstant als Teilerscheinung von allgemeiner Miliartuberkulose auf; nur in 7 Fällen von 82 lag Meningitis ohne Zeichen akuter, hämatogener Tuberkulose anderer Organe vor. Da die tuberkulöse Meningitis durchaus seltener in späteren Jahren als bei Kindern ist, obwohl zwar kein Alter davon verschont wird, hat dieses zum Teil wohl seinen Grund darin, daß die hämatogene Verallgemeinerung der Tuberkulose bei Kindern überaus häufiger ist als in späteren Jahren. Das aber genügt nicht, um besonders die augenfällige Disposition der ersten Kindheit nach dem Säuglingsalter, in welch letzterem sie trotz der Häufigkeit der allgemeinen Miliartuberkulose meiner Erfahrung nach ein seltenerer Befund ist, zu erklären. Von einer wechselnden, lokalen Gewebeimmunität im eigentlichen Sinn kann wohl keine Rede sein, dagegen wäre es möglich, daß das häufige Befallensein der ersten Kindheit, in der gerade in diesen Jahren stattfindenden, gewaltigen Entwicklung des Gehirns zu suchen sei, wodurch die funktionelle Hyperämie des Gehirns eine größere Infektionsmöglichkeit herbeiführen könnte.



Betreffs der Lymphdrüsen und ihrer Quellgebiete ist zu dem schon Gesagten noch folgendes anzuführen. Wie beim Materiale aus dem Säuglingsalter zeigen auch hier die bronchialen Lymphdrüsen das größte Befallensein und die zervikalen Lymphdrüsen das geringste, während die mesenterialen Lymphdrüsen eine Mittelstellung einnehmen. Primäre Lokalisation der Tuberkulose am Quellgebiete der zervikalen Drüsen war auch hier sehr selten zu finden. Bei der Besprechung der Sektionsfälle aus dem Säuglingsalter wurde die anatomische Stellung der Supraklavikulardrüsen besonders berücksichtigt. Das gleiche Verhalten wie bei Säuglingen bestand auch bei den älteren Kindern hinsichtlich der Lokalisation der Tuberkulose, einerseits betreffs der anderen zervikalen Lymphdrüsen, sowie besonders der paratrachealen Lymphdrüsen, andererseits betreffs der tracheobronchialen Drüsen. Die anatomische Stellung der Supraklavikulardrüsen, den genannten anderen Lymphdrüsen gegenüber, erfordert offenbar noch weitere Untersuchungen.

Nebst den bronchialen Lymphdrüsen zeigten die Lungen hier, wie bei den Säuglingen, die höchste Lokalisationsfrequenz. Nur in einer Beziehung liegt eine augenfällige und wichtige Verschiedenheit gegenüber den Lungenbefunden im Säuglingsalter vor. Die bei Säuglingen in nur einigen vereinzelten Fällen und in nur gelindem Grade vorhandenen, indurativen Prozesse im Gebiet der tuberkulösen Herde sind hier entschieden häufiger, sowie auch auffallend hochgradiger. Dies weist auf eine größere Fähigkeit des Lungengewebes die Tuberkulose zu lokalisieren hin. Ob diese Fähigkeit, die gegenüber der bei älteren Individuen allerdings noch gering war, als Ausdruck einer, durch frühere tuberkulöse Infektion erworbenen, relativen Immunität des Organismus aufzufassen ist, kann heute noch nicht beurteilt werden, jedenfalls tut man richtiger, wenn man sich dabei vorläufig abwartend verhält. Die bei der Tuberkuloseinfektion verschiedene Reaktion des Organismus bei verschiedenen Individuen und in verschiedenen Altern könnte wohl auch durch eine verschiedene, natürliche Resistenz der einzelnen Individuen erklärt werden. Der Umstand, daß die Tuberkulose bei älteren Individuen in der Regel gerade zu den Lungen lokalisiert bleibt, zeigt nur, daß, wenn der Organismus eine gewisse Resistenz gegen allgemeinere Lokalisation der Tuberkulose besitzt, die Lungen als das immer am häufigsten von der Infektion betroffene Organ, auch zuletzt nur allein erkranken muß. Ebenso könnte die bei älteren Individuen vorhandene relative Resistenz gegen Tuberkulose dadurch erklärt werden, daß die empfindlichsten Individuen schon vom Säuglingsalter ab immerfort an Tuberkulose sterben, wodurch die Zurückbleibenden gerade diejenigen sind, die über größere natürliche Immunität verfügen. Hierdurch, sowie durch die stets durchaus große



Infektionsmöglichkeit gerade der Lungen wird dann der Charakter der Tuberkulose älterer Individuen in erster Hand bestimmt.

Nach dem Gesagten dürfte hinsichtlich der Ergebnisse der betreffenden Sektionen über die Infektionswege der Tuberkulose nur wenig hervorzuheben sein. Hier, wie bei den Säuglingen, steht die Aspirationstuberkulose den anderen Infektionsformen voran, so daß die letzteren von untergeordneter Bedeutung bei Beurteilung der häufigsten Infektionswege sind. Die Zusammenfassung der fraglichen Ergebnisse der Sektionen zeigt, daß Aspirationstuberkulose in 140 Fällen vorhanden war, wobei sie in 80 Fällen die einzige Infektionsform darstellte. In 47 Fällen lagen Aspirations- und Deglutitionstuberkulose gleichzeitig vor; in fast der Hälfte dieser Fälle war die Deglutitionstuberkulose aller Wahrscheinlichkeit nach sekundär von der Tuberkulose der Lungen aus entstanden. Ganz unanfechtbar primäre Deglutitionstuberkulose war in nur 8 Fällen nachzuweisen. Gemäß des schon Gesagten darf man aber deswegen nicht alle anderen Fälle von Deglutitionstuberkulose als nur sekundär auffassen, sondern wahrscheinlich liegt hier nicht allzu selten doppelte Infektion, d. h. gleichzeitig Aspirations- und primäre Deglutitionstuberkulose vor. Immer aber ist die sehr häufige Koinzidenz zwischen Erweichungsprozessen, bzw. Kavernen der tuberkulösen Lungen und Deglutitionstuberkulose sehr auffallend.

Allgemeine Schlußfolgerungen.

1. Zwischen Säuglingen und Kindern der ersten Kindheit bestehen keine größeren, prinzipiellen Verschiedenheiten hinsichtlich der Tuberkuloseinfektion. Ältere Kinder zeigen, als Ausdruck einer höheren Gewebeimmunität, nur etwas größere Fähigkeit als Säuglinge die primäre Tuberkulose zu lokalisieren, was besonders bei der Tuberkulose der Lungen hervortritt.

2. Die wichtigste Infektionsweise der Tuberkulose bei Kindern sowohl im Säuglingsalter wie später, ist die Aspirationstuberkulose. Bei dieser zeigen in der Regel die Lungen primäre Lokalisation der tuberkulösen Infektion.

3. Das häufigste und typische pathologisch-anatomische Bild der Tuberkulose der Säuglinge und Kinder aus der ersten Kindheit ist demnach nicht Bronchialdrüsentuberkulose, sondern Lungen-Bronchialdrüsentuberkulose. Erweichungsprozesse der tuberkulösen Lungenherde mit Kavernenbildung kommen bei Kindern häufig vor, besonders gerade im Säuglingsalter.

4. Eine absteigende Infektion der bronchialen Lymphdrüsen von tuberkulösen Zervikaldrüsen aus war niemals nachzuweisen, dagegen kommt



aller Wahrscheinlichkeit nach eine von ersteren aufsteigende Infektion der supraklavikularen Lymphdrüsen nicht so selten vor.

5. Die primäre Deglutitionstuberkulose ist, gerade auch bei Säuglingen, viel seltener als die Aspirationstuberkulose und spielt daher eine geringere Rolle; ihre Bedeutung darf aber durchaus nicht übersehen werden. Sekundäre Deglutitionstuberkulose von den Lungen aus ist bei Kindern ein sehr häufiger Befund. Bei Deglutitionstuberkulose kam primäre Lokalisation im Darm meistens vor, war aber seltener als primäre Herde der Lungen bei Aspirationstuberkulose.

6. Bei Tuberkulose der zervikalen Lymphdrüsen fehlte in der Regel primäre Lokalisation im Quellgebiete derselben.

7. Die einfache Infektion ist zwar die Regel, nicht so selten aber kommt auch doppelte, in Ausnahmefällen wahrscheinlich sogar mehrfache (hier dreifache) Infektion vor; die häufigste doppelte Infektion war Aspirations- und Deglutitionstuberkulose. Die Möglichkeit der mehr als einfachen Infektion ist für die richtige Beurteilung der Ausbreitung der Kindertuberkulose wichtig zu berücksichtigen.

8. Schon bei Säuglingen liegt natürliche Resistenz in gewissem Grade vor, die bei älteren Kindern noch deutlicher hervortritt. Diese Gewebeimmunität spielt wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei dem näheren Charakter der Tuberkulose im Kindesalter.

9. Da die Bedingungen für die Aspirationstuberkulose am häufigsten bei Inhalation der Tuberkelbazillen bestehen, folgt hieraus, daß die Tuberkulose im Kindesalter, und gerade auch bei Säuglingen, in der Regel als Inhalationstuberkulose bezeichnet werden kann.

Nachtrag.

Nachdem diese Arbeit, die im Januar 1911 der Gesellschaft schwedischer Ärzte in Stockholm vorgelegt wurde, abgeschlossen war, habe ich gefunden, daß Ghon[1] kürzlich ähnliche Untersuchungen veröffentlicht hat. Das Material Ghons ist viel größer, auch hat er mehrere Einzelheiten der Fälle dargelegt, die ich bei meinem Materiale nicht besonders berücksichtigt habe, im wesentlichen aber ist auch Ghon bei seinen Untersuchungen zu denselben Ergebnissen betreffs der pathologischen Anatomie der Lungen und bronchialen Drüsen bei Tuberkuloseinfektion im Kindesalter gekommen, wodurch also noch weitere Gründe für die Regelmäßigkeit der hier betreffenden Befunde und somit auch für ihre Bedeutung bei der Frage nach der Infektionsweise der Tuberkulose erbracht worden sind.

[1] Ghon, *Der primäre Lungenherd bei der Tuberkulose der Kinder.* 1912.



[Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten der Universität Bern.]
(Direktor: Prof. Dr. W. Kolle.)

Untersuchungen über die Desinfektionskraft des Sublimats.

Von

Dr. med. **Max Steiger** und Dr. phil. **A. Döll.**

Die chemischen Desinfektionsmittel, zu denen auch das Sublimat Hydrargyrum bichloratum ($HgCl_2$) gehört, wirken nach den bisherigen allgemein gültigen Ansichten in stärkeren Konzentrationen bakterienabtötend, also desinfizierend, in schwächeren dagegen in der Regel nur bakterienschädigend. Sie wirken am stärksten in wässerigen Lösungen und müssen daher wasserlöslich sein. Es erhellt daraus die fast ausschließliche Verwendung wässeriger Lösungen von Desinfektionsmitteln in der heutigen Praxis.

Es ist nun von besonderem Interesse, wie man sich die Wirkung auf die Bakterien erklärt. Der Inhalt der Bakterienzelle besteht zu einem großen Teil aus Kolloiden und Lipoiden. Ihre Beeinflussung durch die Desinfektionsmittel besteht in der Fällung der Kolloide und der Auflösung in den Lipoiden, wobei so schwere Schädigungen des Protoplasmas resultieren, daß die Bakterien zugrunde gehen. Von Bedeutung für die Wirkung der Antiseptika ist ferner die Durchgängigkeit der Grenzschicht der Bakterienleiber für diese Mittel. Unter dieser Grenzschicht stellen wir uns eine mehr oder weniger resistente Membran vor, die im Gegensatz zu den vegetativen Formen der Bakterien bei den Sporen eine außerordentlich feste Haut von relativ geringer Durchlässigkeit darstellt.



Von entscheidendem Einfluß auf die Wirksamkeit aller Desinfektionsmittel ist außerdem das Medium, in welchem sie suspendiert sind, und mit den Bakterien zusammengebracht werden. Sie wirken am stärksten in wässerigen Lösungen, in denen organische Stoffe, vor allem die Eiweißkörper, fehlen. Diese besitzen nämlich z. B. zu den Metallsalzen eine große Affinität und gehen feste Verbindungen mit ihnen ein. Sind die der Desinfektion zu unterwerfenden Mikroben von reichlichen Eiweißmassen umgeben, in solche eingebettet, oder auch nur mit ihnen lose vermischt, so entsteht erfahrungsgemäß viel rascher eine Verbindung von Eiweiß mit gewissen Chemikalien, als die Plasmagerinnung innerhalb der Bakterienleiber vor sich geht. Infolgedessen müssen die Desinfektionsmittel in Eiweißlösungen in konzentrierterer Form angewandt werden, als in wässerigen. Nach Behring[1] werden Bazillen, die im Wasser verteilt sind, durch einen Sublimatgehalt von 1:500000 sicher abgetötet, in Bouillon 1:40000, während im Blutserum, wenn die Desinfektion in wenigen Minuten erfolgen soll, ein Sublimatgehalt von 1:2000 nicht immer ausreicht.

Zu den wirksamsten Desinfektionsmitteln, über die wir zurzeit verfügen, zählen bislang noch immer die Quecksilbersalze, vor allem das Sublimat.

Das Sublimat bildet sublimiert farblose, durchsichtige, kristallinische Massen von scharf ätzendem metallischem Geschmack und ist in Wasser leicht, noch besser in Alkohol löslich. Robert Koch[2] hat festgestellt, daß das Bichlorid und zwei andere Quecksilberpräparate, nämlich schwefelsaures und salpetersaures Quecksilberoxyd, sehr sichere chemische Desinfizientien sind; unter ihnen sei aber das Sublimat am wirksamsten.

Auf Grund zahlreicher Untersuchungen nimmt man an, daß Sublimat in 1 promilliger Lösung die vegetativen Formen aller pathogenen Mikroorganismen in kürzester Zeit abtötet. Seine Verwendbarkeit in der Praxis stößt aber auf Beschränkungen: einmal nämlich greift es auch in schwachen Lösungen die Metallinstrumente an und kann deshalb zur Desinfektion derselben nicht benutzt werden; andererseits hat es giftige Eigenschaften, die aber glücklicherweise bei schwachen Lösungen nur selten und in der Regel mit geringer Intensität auftreten. Indessen besteht auch hier, wie gegenüber einer großen Zahl anderer Arzneistoffe, bei manchen Individuen eine ausgesprochene Idiosynkrasie, die vorher nicht zu erkennen ist und die deshalb zur Vorsicht mahnt. Durch kleine Sublimatmengen können, wenn während längerer Zeit vom Organismus aufgenommen worden, Organschädigungen (Nieren und Darm) und chronische Vergiftungen bewirkt werden.

[1] *Bekämpfung der Infektionskrankheiten.* Berlin 1912.

[2] *Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten.* Leipzig 1878.



Das Sublimat wird zur Herstellung von Lösungen meist vorrätig gehalten in Form von Pastillen, denen zum Zweck besserer Löslichkeit Kochsalz in bestimmtem Verhältnis zugesetzt ist: Die Angererschen Sublimatpastillen enthalten Sublimat und Kochsalz zu gleichen Teilen mit minimalem Eosinzusatz zur Färbung, die in der Pharmacopöa helvetica editio IV vorgeschriebenen Pastillen enthalten: 666 Teile Sublimat, 333 Teile Kochsalz und 1 Teil eines blauen Farbstoffes. In beiden Arten von Pastillen ist 1·0 grm Sublimat enthalten. Das Kochsalz soll ferner die durch das Sublimat allein herbeigeführte Gerinnung von Eiweißkörpern verhindern, und daher das Eindringungsvermögen des Desinfiziens in eiweißhaltige Flüssigkeiten, z. B. Wundsekrete, ermöglichen. Die Ansicht der meisten Forscher über die Wirkungsweise des Sublimats ging dahin, daß echte chemische Bindungen zwischen dem Sublimat und bestimmten Teilen der Bakterienzelle stattfinden, indem es in das Plasma eindringe, wo es irreparable Veränderungen, teils durch Bindungen, teils durch Lösungen, hervorbringe.

In den Jahren 1908, 1909 und 1910 veröffentlichte nun Ottolenghi in der Zeitschrift „Desinfektion" die Resultate einer Reihe von Versuchen über das Desinfektionsvermögen des Sublimats, aus denen hervorging, daß die Überlegenheit des Sublimats gegenüber anderen Desinfizientien bedeutend überschätzt wurde. Auch Behring[1] schreibt, daß im Laufe der Zeit die Wertschätzung des Sublimats beträchtliche Einbuße erlitten habe. Während Robert Koch eine Sublimatlösung von 1:5000 nach wenigen Minuten noch sporentötend fand, kam Behring zu dem Resultat, daß selbst eine Lösung von 1:1000 nach 20 Minuten Sporen nicht immer sicher tötete. In ähnlicher Weise mußte Behring auch für die Abtötung von sporenfreien Bakterien die Zahlenwerte für die Leistungsfähigkeit des Sublimats reduzieren, je nach den Medien, in welchen es zu wirken berufen war.

Ottolenghi arbeitete sowohl mit sehr resistenten, als auch mit sehr wenig resistenten Bakterienformen, d. h. mit den widerstandsfähigen Milzbrandsporen und den zarten Choleravibrionen. Durch die Neutralisation des in Bakterien-Sublimatgemischen enthaltenen Quecksilbers mittels Schwefelwasserstoff fand er, daß die Bakterien nicht alle abgetötet waren. Ähnliche Befunde hatte bereits früher Geppert[2] in seinen am pharmakologischen Institut zu Bonn ausgeführten Arbeiten erhoben. Statt Schwefelwasserstoff verwendete Geppert Schwefelammonium. — Das war eine neue und überraschende Tatsache.

[1] A. a. O.

[2] Die Wirkung des Sublimats auf Milzbrandsporen. *Deutsche med. Wochenschr.* Jahrg. XVII. Nr. 37. — Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XI.



Während Krönig und Paul im Jahre 1897 konstatiert hatten, daß Sublimat in einer Konzentration von 1·69 Prozent Milzbrandsporen in 12 Min. abtötete, fand der italienische Forscher, daß dieselben Milzbrandsporen durch eine beinahe doppelt so starke Sublimatlösung (2·7 Prozent) bei einer Temperatur von 13 bis 14° C selbst in 9 Tagen nicht abgetötet waren. Er wies das Leben der Sporen nach, indem er nachträglich Schwefelwasserstoff zugab, und so, indem er alle Spuren des anhaftenden Sublimats beseitigte, die entwicklungshemmende Wirkung des Quecksilberbichlorids aufhob. Ottolenghi fand ferner, daß der Zusatz von Kochsalz zu Sublimat die Desinfektionskraft dieses Quecksilbersalzes gegenüber den Bakterien ganz bedeutend herabsetze.

Ottolenghis Publikationen mußten natürlich ein berechtigtes Aufsehen erregen. Seine Versuche wurden aufgenommen und weiter geführt von Kroner und Naumann aus der chemischen Abteilung des Institutes für Infektionskrankheiten „Robert Koch" in Berlin.[1] Ihre Resultate stimmten mit denjenigen Ottolenghis überein. Sie experimentierten auch nach derselben Versuchsanordnung wie er, und zwar in folgender Weise:

Zu einem gemessenen Volumen filtrierter wässeriger Bakterienaufschwemmung fügt man vorsichtig ein ebenfalls gemessenes Volumen des Desinfektionsmittels in bestimmter Konzentration. Aus praktischen Gründen wird das Verhältnis der Volumina gewählt wie 1:9. Nach bestimmten Zeiten entnimmt man abgemessene Proben dieses Gemisches (0·5 bis 1·0 ccm) und überträgt sie in Kölbchen, die 10 ccm sterile Bouillon enthalten. Nun fügt man hierzu gemessene Mengen von Schwefelwasserstofflösungen bestimmter Konzentration und, nach Ablauf von etwa 20 bis 30 Minuten, 10 ccm sterilisiertes Ochsenblutserum. Zur Kultur werden die so präparierten Kölbchen in den Brutschrank (37° C) gestellt. Nach Ablauf von 1 bis 2 Tagen überträgt man zur Idenfizierung der angewandten Bakterienspezies eine größere Dosis des Kölbcheninhalts auf Agarplatten.

Es handelt sich hier also nur um qualitative Prüfung, nicht um quantitative, d. h. nicht um die zahlengemäße Bestimmung derjenigen Bakterien, die infolge des Schwefelwasserstoffzusatzes der tötenden Sublimatwirkung entgangen sind.

Es geht aus der obigen Versuchsanordnung hervor, daß der Schwefelwasserstoff erst zugesetzt wurde, nachdem zum Bakteriensublimataufschwemmungsgemisch Bouillon in reichlicher Menge gebracht worden war. Durch dieses Verfahren erreichten Ottolenghi wie Kroner und Naumann, daß der für die Bakterien schädliche Einfluß der nach der Formel

$$H_2S + HgCl_2 = 2\,HCl + HgS$$

[1] Vergleichende Untersuchungen über die Desinfektionswirkung von Sublimat und Sublamin. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1911.



entstehenden Salzsäure gleich von Anfang an durch die alkalische Bouillon neutralisiert wurde. Es ist wichtig, daß dieser Alkalizusatz vor dem Hinzufügen des Schwefelwasserstoffes geschieht, sonst kommt seine Wirkung zu spät, wie wir aus dem Resultat verschiedener Experimente entnehmen konnten. Ferner kann das Hinzufügen von sterilisiertem Ochsenblutserum, wie es in der obigen Versuchsanordnung enthalten ist, nur den Zweck haben, eine recht starke Anreicherung der durch die Schwefelwasserstoffwirkung der Abtötung durch das Sublimat entgangenen Bakterien hervorzubringen. Was übrigens vom Sublimat etwa der Ausfällung durch den Schwefelwasserstoff entgangen sein könnte, wird größtenteils mit dem Serum eine so feste Verbindung eingehen, daß sein schädlicher Einfluß auf die Bakterien kaum noch in Betracht kommt.

Kroner und Naumann kamen zu folgenden Schlüssen: „Unter dem Einfluß des Sublimats verlieren die Bakterien sehr bald ihre Fortpflanzungsfähigkeit und Pathogenität; sie können jedoch durch Ausscheiden des für sie toxischen Agens und Einbringen in äußerst günstige Lebensbedingungen ihre Pathogenität wieder gewinnen. Voraussetzung hierzu scheint zunächst eine Ausfällung des zugefügten Quecksilbersalzes zu sein, für die sich Schwefelverbindungen am besten eignen. Wie weit unter natürlichen Verhältnissen eine solche Vergiftung und Wiedergewinnung der Pathogenität möglich ist, müssen wir dem Urteil der Kliniken überlassen."

Überraschend war dabei, daß man ein Desinfiziens noch neutralisieren kann zu einer Zeit, bei der, wie man früher annahm, die chemischen Desinfektionsmittel schon abtötend gewirkt hatten, daß man also gewissermaßen die nach der früheren Annahme durch feste Bindungen der Chemikalien irreparable Schädigung wieder aus den Zellen entfernen kann.

Die Resultate Ottolenghis und Kroners und Naumanns zwingen dazu, die bis dahin gültigen Ansichten über die Desinfektions-, bzw. Abtötungskraft des Sublimats gegenüber den Bakterien zu modifizieren. Die Bestätigung dieser Resultate mußte zur Folge haben, daß das Verbot des Sublimatgebrauches zur Desinfektion von menschlichen und tierischen Exkrementen noch bedeutend strenger gehandhabt werde, da in Dünger- und Jauchegruben usw. sich bekanntermaßen Schwefelverbindungen entwickeln. Auch kommt eine Änderung der in der chirurgischen Desinfektion geltenden Grundsätze in Frage, da hier der Zutritt von Wundsekret (Serum) die Wirkung des Sublimats beeinträchtigen müßte.

Übrigens sind auch Kroner und Naumann, wie Ottolenghi, zum Ergebnis gekommen, daß der Kochsalzgehalt der offizinellen Sublimat-



pastillen die Desinfektionskraft des Sublimats herabsetze und auf ungefähr dieselbe Stufe mit der der Sublamintabletten bringe, die kein Kochsalz enthalten.

Quantitative Bestimmung des Einflusses von Sublimat auf die Vitalität der Mikroben.

Unsere eigenen Versuche, die wir auf Anregung und unter Leitung von Hrn. Prof. Dr. W. Kolle zur Ausführung brachten, sollten sich in erster Linie mit der Nachprüfung der Experimente der genannten Autoren beschäftigen, ferner aber im Falle der Bestätigung dieselben weiter ausbauen, sowohl in quantitativer Hinsicht, als auch besonders in bezug auf die Frage, inwieweit die Tierpathogenität und Virulenz der Keime geschädigt wird. Es ist von großer praktischer Bedeutung, zu wissen, wie sich die Pathogenität von solchen Keimen verhält, bei denen das Sublimat eine Zeitlang zur Wirkung gelangte, dann aber wieder in den Zellen neutralisiert wurde, so daß die Keime sich wieder vermehren können. Wir können gleich vorausschicken, daß wir, wenn wir auch nicht in allem dieselben Methoden wie unsere Vorgänger angewendet haben, dennoch zu denselben Resultaten gekommen sind.

Bei unseren Versuchen zielten wir hauptsächlich darauf ab, die quantitativen Verhältnisse genauer zu studieren, um in erster Linie durch das Plattenverfahren möglichst genaue Angaben darüber geben zu können, wieviel (in Prozentzahlen ausgedrückt) der ursprünglich der Sublimatwirkung ausgesetzten Keime der Wirkung des Desinfiziens in bestimmten Zeiträumen entgangen sind, bzw. durch die nachherige paralysierende Einwirkung des Schwefelwasserstoffes wieder entwicklungsfähig gemacht werden konnten.

Wir haben bei der Mehrzahl unserer Versuche nicht die Sublimatpastillen, sondern reines kristallinisches Sublimat benutzt, von dem wir immer frische Lösungen in den gewünschten Konzentrationen mittels sterilisierten Leitungswassers herstellten. Nachdem wir durch eine Versuchsreihe festgestellt hatten, daß sich die Wirkung der Sublimatpastillen der Pharmacopöa helvetica editio IV gleich der des reinen Sublimats verhält (während im Gegensatz dazu Ottolenghi wie Kroner und Naumann fanden, daß durch den Kochsalzgehalt der von ihnen verwendeten Pastillen deren Wirkung herabgesetzt wird), haben wir zu unserer größeren Bequemlichkeit unsere Lösungen auch mit den Pastillen hergestellt. Als Nährböden benutzten wir die gewöhnliche, schwach alkalische Bouillon



und Pepton-Chapeautot-Agar, den wir — mit dem zu untersuchenden Material beschickt — in Platten gossen. Die Bouillonkulturen benutzten wir nur zu Kontrollen.

Erwähnt sei noch, obwohl selbstverständlich, daß zahlreiche Kontrollen die Sterilität des verwendeten sterilisierten Leitungswassers, der Bouillon, des Agars und der zum Plattengießen benutzten Petrischalen feststellten; ferner daß zahlreiche Vergleichskontrollen mit weder dem Sublimat, noch dem Schwefelwasserstoff oder nur dem einen von beiden ausgesetztem Material angelegt wurden. Auch beschränkten wir uns jeweilen nicht nur auf eine Versuchsreihe, sondern legten da, wo es uns wünschenswert erschien, zwei und mehr an, um zu eindeutigen Resultaten zu kommen.

Unsere Versuche begannen wir mit einem Stamm von Staphylococcus pyogenes aureus (Osteomyelitis) sowie mit einem sporenbildenden Stamm von Bacillus mesentericus rub., den uns Hr. Prof. M. Neisser in Frankfurt a/M. liebenswürdigst zur Verfügung gestellt hatte. Später experimentierten wir, nachdem wir uns in den Reagensglasversuchen mit den Staphylokokken eine gewisse Grundlage geschaffen hatten, auch mit Pneumokokken und mit einem Stamm von Paratyphus B — letztere hauptsächlich zu Tierversuchen verwendend.

Während unsere Vorgänger in ihren Versuchen Schwefelwasserstoff und Serum gleichzeitig auf das Bakterienaufschwemmungsgemisch einwirken ließen, lag uns einmal daran, die Wirkungsweise des Schwefelwasserstoffes und des Ochsenblutserums auf die durch Sublimat geschädigten Mikroorganismen ohne Anreicherung zu prüfen, — da doch für rein chirurgische bzw. gynäkologische Zwecke der Einfluß des Schwefelwasserstoffes nicht in Betracht kommen wird —, und zweitens die Zahl der vom Sublimat nicht abgetöteten Keime quantitativ durch das Plattenverfahren festzustellen.

A. Versuche mit Staphylokokken.

a) Wir haben zunächst die reine Sublimatwirkung in verschiedenen Konzentrationen und nach verschieden langer Einwirkungsdauer auf die 24 Stunden alten auf Schrägagar angelegten Bakterienkulturen studiert.

Die Angaben beziehen sich alle auf Zählungen der Kolonien auf den Agarplatten; wo auf ihnen ein Wachstum gefunden war, zeigte sich auch gleichzeitig die Bouillon getrübt. Wir fanden folgende Werte:



Tabelle I.

Konzentration der Subl.-Lösung	Einwirkungsdauer der Sublimatlösung in Minuten: 5	15	30	60	120
1:1000	—	—	—	—	—
1:2000	3	—	—	—	—
1:3000	152	–	—	–	—
1:4000	25344	168	—	—	—
1:5000	5184	156	—	—	—
1:6000	6720	4224	—	—	—
1:7000	31680	1216	422	—	—
1:8000	24468	1360	34	—	—
1:9000	32832	18436	2112	260	—
1:10 000	∞	∞	∞	∞	∞
1:100 000	∞	∞	∞	∞	∞
1:1000000	∞	∞	∞	∞	∞

Die Versuche wurden auf folgende Weise zur Ausführung gebracht:

Eine 24 stündige Schrägagarkultur wird mit 5 ccm sterilen Leitungswassers aufgeschwemmt, energisch geschüttelt und dann noch durch ein feines Drahtnetz filtriert. 12 sterile Kölbchen werden mit je 10 ccm der in der Tabelle I aufgeführten 12 Sublimatlösungen beschickt und in jedes derselben 0·3 ccm der Aufschwemmung gebracht. Aus diesen Kölbchen wurde nun, nach den in der Tabelle I angegebenen Zeiten, mit je einer Normalöse ein Bouillon- und ein Hochagarröhrchen geimpft, welch letzteres nach gründlicher Durchmischung zu einer Platte gegossen wurde. Um die Bakterienaufschwemmung an und für sich auf ihre Vitalität zu prüfen, wurden vorher aus ihr direkt zur Kontrolle ein Bouillonröhrchen geimpft und eine Agarplatte gegossen. — Dann kamen alle geimpften Bouillonröhrchen und gegossenen Platten für 24 Stunden in den Brutschrank (37° C), worauf die Zählung der auf den Agarplatten ausgewachsenen Keime erfolgte. Dabei ergab die Kontrolle unendliches Wachstum, die anderen Platten die in der Tabelle angegebenen Werte.

b) Zur Prüfung, ob der Schwefelwasserstoff an und für sich die Bakterien abtötet bzw. schädigt, wird in ein Kölbchen, welches in 10 ccm sterilen Wassers 0·3 ccm Bakterienaufschwemmung enthält, während 15 Sekunden Schwefelwasserstoff in Gasform eingeleitet, woraus nach 5, 15, 30, 60 und 120 Minuten Kulturen auf Agar und Bouillon angelegt und für 24 Stunden in den Brutschrank gestellt werden. — Resultate:

Tabelle II.

Zeit	Bouillon	Agarplatte
5 Minuten	+	+ ∞
15 „	+	+ ∞
30 „	+	+ ∞
60 „	+	+ ∞
120 „	+	+ ∞



Daraus geht hervor, daß der Schwefelwasserstoff in solchen Mengen, wie er in unseren Versuchen in Betracht kommt, nicht bakterienabtötend wirkt.

c) In ein Kölbchen kommen zu 10 ccm Sublimatlösung 1:1000 0·3 ccm Bakterienaufschwemmung. Nun wird während 15 Sekunden Schwefelwasserstoff eingeleitet und dann nach den obigen Zeiten auf Bouillon und Agar geimpft. Nach 24 Stunden Brutschrankaufenthalt war das Resultat auf den ersten Blick kein überraschendes, nämlich folgendes:

Tabelle III.

Zeit	Bouillon	Agarplatte
5 Minuten	—	—
15 „	—	—
30 „	—	—
60 „	—	—
120 „	—	—

Als wir diese Tabelle mit der Tabelle I verglichen, ergaben sich für die Sublimatlösungen von 1 Promille und ihre Einwirkungsdauer auf die Bakterien ohne Schwefelwasserzusatz absolut übereinstimmende Resultate. Wie wir nun schon in der Einleitung ausgeführt haben, fanden wir auch, wie Ottolenghi und Kroner und Naumann, daß es nötig ist, vor Einleiten des Schwefelwasserstoffes eine alkalische Flüssigkeit, nämlich Bouillon zuzusetzen. Dadurch wird die durch Vereinigung von $HgCl_2 + H_2S$ entstandene Salzsäure sofort neutralisiert, so daß sie nicht schädlich wirken kann.

Ein kleines Experiment zeigte uns, daß man statt der Bouillon auch einige Tropfen 10 prozent. Sodalösung vor Einleiten des Schwefelwasserstoffgases mit demselben Erfolg zusetzen kann. Der Bequemlichkeit halber und um mit unseren Vorgängern in Analogie zu bleiben, benutzten wir aber ebenfalls alkalische Bouillon. Wurde eine 1 promill. Bouillonkultursublimatlösung während 5 Minuten sich selbst überlassen und sodann davon nach Auszentrifugieren und Auswaschen des Sublimats eine Agarplatte gegossen, so ergab dieselbe nach 24 Stunden Brutschrankaufenthalt kein Wachstum.

Um möglichst quantitativ zu arbeiten, benutzten wir folgende Methode, die genaue Auskunft über die Zahl der Bakterien gibt, die längere Zeit der Sublimateinwirkung widerstanden: Es wird allgemein eine Normalöse, von einer Schrägagarkultur entnommen, auf einen Gehalt von etwa 2500000000 Keimen normiert. Wenn wir nun von einer Schrägagarkultur eine bestimmte Menge zu unseren Versuchen verwendeten, so



konnten wir durch Zählung nach unserem Versuchsvorgang auf den Platten den Prozentsatz der Keime, welcher infolge des Hinzukommens des Schwefelwasserstoffes der schädigenden Wirkung des Sublimats entgangen war, bzw. durch den Schwefelwasserstoff gleichsam wieder zum Leben erweckt werden konnte, feststellen. Unsere Versuchsanordnung war folgende:

Von einer Schrägagarkultur (24 Stunden alt) nimmt man je 3 Ösen (also etwa 7500000000 Keime) auf 5 je mit 5 ccm einer Sublimatlösung von einer bestimmten Konzentration beschickter Zentrifugengläschen. Nach 5 Minuten wird aus dem ersten zur Kontrolle auf Bouillon geimpft und eine Agarplatte gegossen. Dann kommt dieses erste Gläschen für 10 Minuten in die elektrische Zentrifuge. Die beim Zentrifugieren erhaltene klare Flüssigkeit wird mittels Kulturverfahren steril befunden. Sie wird mit einer feinen Pipette abgesogen und der übrig bleibende Bodensatz mit 5 ccm sterilen Leitungswassers wieder aufgeschwemmt und tüchtig geschüttelt, wieder zentrifugiert usw. und dann noch einmal zentrifugiert. Der jetzt restierende Bodensatz wird mit 5 ccm steriler Bouillon aufgeschwemmt und sodann werden während 30 Sekunden Schwefelwasserstoff in Gasform durchgeleitet. — Dasselbe Prozedere wird mit den 4 anderen beschickten Zentrifugengläschen nach einer Einwirkungsdauer des Sublimates von 30, 90, 240 und 360 Minuten ausgeführt. Nach dem jeweiligen Durchleiten des Schwefelwasserstoffes werden aus den betreffenden Zentrifugengläschen sofort Bouillonröhrchen mit einer Normalöse Aufschwemmungsmaterial geimpft und ebenso mit derselben Menge Agarplatten gegossen. Die verwendeten Sublimatkonzentrationen sind folgende: 1:50, 1:100, 1:200, 1:500, 1:1000, 1:5000, 1:10000, 1:20000, 1:50000 und 1:100000.

Bei dieser Versuchsanordnung bleiben zwar die Bakterien längere Zeit als bei der von Ottolenghi, Kroner und Naumann benutzten Methodik in Kontakt mit dem Sublimat; aber es besteht bei unserem Verfahren der Vorteil, daß viel geringere Sublimatmengen vorhanden sind und daß infolgedessen weniger Salzsäure entsteht, wenn der Schwefelwasserstoff eingeleitet wird.

In den nachfolgenden zwei Tabellen (IV und V), von denen die eine nur die Kontrollen darstellen soll, die andere dagegen die Versuche, sind wiederum, wie bei Tabelle I nur die auf den Agarplatten gefundenen Kolonienzahlen berücksichtigt, nicht aber die Resultate der Bouillonröhrchen, da das Wachstum in denselben immer übereinstimmte mit dem Ergebnis der Plattenversuche.

Greifen wir als die in der Praxis gebräuchlichste Konzentration die Sublimatlösung 1:1000 und die in der Praxis gebräuchlichste Anwendungsdauer derselben, nämlich 5 Minuten, heraus, so sehen wir, daß rund 17000 Keime der tötenden Wirkung entgangen sind. Wir verwendeten von Anfang an 7500000000 Keime, welche wir in einer Flüssigkeits-



Tabelle IV. (Kontrollen ohne H_2S.)

Konzentration der Subl.-Lösung	Einwirkungsdauer der Sublimatlösung in Minuten 5	30	90	240	360
1 : 50	—	—	—	—	—
1 : 100	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—
1 : 500	—	—	—	—	—
1 : 1000	—	—	—	—	—
1 : 5000	20736	1600	4	—	—
1 : 10 000	17847	3456	228	—	—
1 : 20 000	∞	18432	5952	960	116
1 : 50 000	∞	∞	∞	∞	∞
1 : 100 000	∞	∞	∞	∞	∞

Tabelle V. (Versuche mit H_2S.)

Konzentration der Subl.-Lösung	Einwirkungsdauer der Sublimatlösung in Minuten 5	30	90	240	360
1 : 50	—	—	—	—	—
1 : 100	6656	240	90	86	6
1 : 200	7488	130	92	24	—
1 : 500	4608	3008	368	7	—
1 : 1000	17280	8256	7488	5184	960
1 : 5000	20736	17532	6400	4416	1408
1 : 10 000	∞	∞	∞	25344	18932
1 : 20 000	∞	∞	∞	∞	∞
1 : 50 000	∞	∞	∞	∞	∞
1 : 100 000	∞	∞	∞	∞	∞

menge von 5 ccm suspendierten. Wir brachten sodann nach Einleiten des Schwefelwasserstoffgases eine Öse der Aufschwemmung auf die Platte. Eine Öse entspricht, wie allgemein angenommen wird, 0·002 ccm, also dem 2500 sten Teil der 5 ccm-Flüssigkeit. Anfänglich enthielten die 5 ccm 7 500 000 000 Keime, wovon wir den 2500 sten Teil verwendeten, was 3 000 000 Keimen entspricht. Davon wurden etwa 17 000 Keime infolge des Schwefelwasserstoffzusatzes der schädigenden Sublimatwirkung entzogen, d. h. ungefähr der 200 ste Teil oder 5 Promille der ursprünglich verwendeten Keimmenge.

Auf die anderen Konzentrationen und die anderen längeren Einwirkungsdauern würden die Berechnungen natürlich zu anderen Promillezahlen führen.

Bei diesem Versuch c) stellten wir unter anderem fest,

1. daß die klare, beim Zentrifugieren entstehende Flüssigkeit jeweilen noch durch chemische Reaktion nachweisbares Quecksilber enthielt, auch



wenn sie nach dreimaligem Zentrifugieren schon verschiedene Male durch steriles Leitungswasser ersetzt worden war. Durch das Zentrifugieren also konnten die Sublimatmengen, die mit den Bakterienleibern eine oberflächlichere, losere Bindung eingegangen oder nur adsorbiert waren, von denselben wieder entfernt werden. Es wurde nun ein Versuch gemacht, um zu sehen, ob es nicht gelingt, durch vielmal wiederholtes Auswaschen mit Kochsalzlösung von 8·5 : 1000 das Sublimat aus der Bakterienemulsion zu entfernen. Das Resultat war jedoch nicht ein derartiges, daß es zu weiteren Versuchen aufmunterte. Bis zu einem gewissen Grade scheint die Kochsalzlösung das Sublimat, wenn es noch nicht fest in den Bakterienzellen verankert ist, von der Oberfläche der Keime ablösen zu können; aber nur in einem so geringen Grade, daß dieser Versuch keine praktische Bedeutung haben dürfte.

Wir lassen die Resultate in Tabelle VI folgen:

Tabelle VI.

Einwirkungsdauer der Sublimatlösung 1 : 1000	Kontrollen vor dem Zentrifug. u. Auswaschen		Resultate nach dem Zentrifug. u. Auswaschen	
	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar
5 Minuten	—	—	+	46
15 „	—	—	—	—
30 „	—	—	—	—
60 „	—	—	—	—
120 „	—	—	—	—

Die Zahlen dieser Tabelle lassen uns eine Analogie ziehen zu den mit Leitungswasser angestellten Auswaschungsversuchen. Das Wachstum ist hier ein zu geringes (0·015 Promille), als daß es praktisch eine Bedeutung gewinnen könnte.

2. Man hätte vielleicht den Schluß ziehen können, daß durch mehrmaliges Zentrifugieren und mehrfaches Auswaschen im Schüttelapparat alles Sublimat aus den Bakterien entfernt werden könnte, wodurch sie ihre Fortpflanzungsfähigkeit wieder erlangten. Diesbezügliche Versuche ergaben aber immer ein negatives Resultat; nur das Verfahren mit Schwefelwasserstoff war imstande, das Sublimat so aus der Bakterienemulsion zu entfernen, daß die Keime sich entwickeln konnten. Die Deutung dieses Befundes ergibt sich aus dem Umstand, daß es uns

3. nicht möglich war, mikroskopisch im Innern der Bakterienleiber niedergeschlagene Mengen von Schwefelquecksilber, die als schwarze Körnchen hätten erscheinen müssen, nachzuweisen. Auf chemischem Wege konnten wir aber nachweisen, daß die Bindung des Sublimats durch Schwefelwasserstoff zur Hauptsache im Innern der Bakterienleiber vor



sich ging: Hatten wir durch oftmaliges Zentrifugieren und Auswaschen erreicht, daß in dem letzten Zentrifugenwasser auf chemischem Wege kein Quecksilber mehr nachgewiesen werden konnte, und wurde der beim letzten Zentrifugieren restierende Bodensatz mit 10prozentiger Salzsäure aufgeschwemmt, um damit die Bakterienleiber zu zerstören, so konnte nachher wieder Quecksilber in der Aufschwemmung nachgewiesen werden, was unsere unter 1. angeführte Annahme, daß durch das Zentrifugieren und Auswaschen nur die an der Oberfläche haftenden Sublimatmengen entfernt werden können, bestätigt.

d) Nachdem wir nun den Einfluß des Schwefelwasserstoffes allein geprüft hatten, gingen wir über zur Prüfung der Frage, wie sich die Verhältnisse gestalten, wenn Serum zusammen mit dem Sublimat vorhanden ist, oder wenn es benutzt wird, um das Sublimat aus den Bakterien möglichst zu entfernen, bzw. als Anreicherungsflüssigkeit dient.

1. Es wird mit sterilem Rinderblutserum eine 1 promillige Sublimatlösung hergestellt. Davon werden 10 ccm in einem sterilen Reagensglas mit 3 Ösen einer 24 stündigen Schrägagarkultur vermischt. Nach 5 Minuten werden daraus Kulturen auf Bouillon und Agar angelegt. Der 24 stündige Brutschrankaufenthalt der Platte ergab ein Wachstum von 21888 Kolonien; d. h. auf die 7 500 000 000 anfänglich verwendeten Keime entgingen der tötenden Sublimatwirkung 13·3 Promille. Diese große Zahl läßt sich dadurch erklären, daß das Sublimat eben schon von vornherein mit dem Serum ein Quecksilberalbuminat gebildet hatte, welches das Sublimat so fest gebunden hielt, daß es seine abtötende Wirkung gegenüber den Bakterien zu einem großen Teil einbüßte. Es sind längere Einwirkungszeiten notwendig, wenn das Sublimat in eiweißhaltigen Medien zur Wirkung gelangen soll.

2. Es werden 3 Ösen einer 24 stündigen Schrägagarkultur während 5 Minuten der Wirkung einer Sublimatlösung 1 : 1000 ausgesetzt. Nach dieser Zeit angelegte Bouillon- und Agarkultur bleiben, in Übereinstimmung mit unseren früheren Resultaten, nach 24 stündigem Brutschrankaufenthalt steril. Die nicht zur Anlegung dieser Kontrollkulturen benötigte Aufschwemmungmenge wird auszentrifugiert, der Bodensatz mit sterilem Rinderblutserum aufgeschwemmt, tüchtig geschüttelt, wieder auszentrifugiert usw. Dies wird 10 mal bei Zimmertemperatur wiederholt. Hieraus werden wieder Kulturen auf Bouillon und Agar angelegt. Sie zeigen nach 24 stündigem Aufenthalt im Brutschrank kein Wachstum. Daraus kann man schließen, daß nach c) Ziffer 1 wohl das lose an die Oberfläche der Bakterien gebundene Sublimat entfernt werden kann, daß aber



dieses mechanische Verfahren in Analogie mit c) Ziffer 2 nicht ausreicht, das Sublimat auch aus dem Innern der Zellen zu befreien. Wäre dies der Fall, so müßte ein einziger oder auch einige wenige dem Sublimat entgangene Keime in dem Serum in 24 Stunden bei Brutschranktemperatur reichliches Wachstum aufweisen.

3. Es werden 3 Ösen einer 24 stündigen Schrägagarkultur in 10 ccm einer Sublimatlösung 1:1000 aufgeschwemmt und 5 Minuten stehengelassen. Sodann wird 2 mal auszentrifugiert, nach dem ersten Mal der Bodensatz mit sterilem Leitungswasser, nach dem zweiten Mal mit sterilem Rinderblutserum aufgeschwemmt. Diese Aufschwemmung kommt nun in den Brutschrank. Aus ihr werden nach 5, 15, 30, 60 und 120 Minuten Kulturen auf Bouillon und Agar angelegt. Das Resultat zeigt Tabelle VII.

Tabelle VII.

Einwirkungsdauer des Serums im Brutschrank	Zahl der Kolonien auf der Agarplatte
5 Minuten	—
15 „	512
30 „	1172
60 „	1108
120 „	1044

Diese Resultate stehen scheinbar im Widerspruch zu dem unter 2. Gesagten. Der Umstand aber, daß bei einer Einwirkungsdauer des Serums im Brutschrank während 5 Minuten auf der Agarplatte kein Wachstum stattfand, sondern erst bei längerer Einwirkungsdauer des Serums, läßt die Annahme zu, daß ein oder mehrere Keime, die vom Sublimat nicht angegriffen worden waren, nun mit dem Serum in innige Berührung kamen, und daß sie bei der kurzen Zeit von 5 Minuten noch nicht, aber nach 15 und mehr Minuten durch Anreicherung sich vermehren konnten. Wie aus der Tabelle VII aber hervorgeht, bleibt das Wachstum nach 30 und mehr Minuten stationär, was aus dem Einfluß von, trotz Zentrifugieren und Auswaschen noch vorhandenen Sublimatspuren erklärt werden muß.

In seiner schon mehrfach erwähnten Arbeit schreibt Behring auf S. 412: „Wenn chirurgischerweise die Meinung geltend gemacht wird, daß das Sublimat, sobald es mit Körpersäften und Sekreten zusammenkommt, nicht mehr Sublimat ist, sondern chemische Umsetzungen erleidet, so ist dies richtig. Aber es kann nicht entschieden genug der gleichfalls sehr oft kundgegebenen Anschauung entgegengetreten werden, daß dadurch das Quecksilbersalz aufhört, desinfizierend zu sein. Folgender



Versuch beweist das Gegenteil: Durch 1 m/Liter einer Sublimatlösung 1:1000 erzeugte ich mit 5 m/Liter Blutserum im Becherglase einen Eiweißniederschlag, welchen ich in 45 ccm Bouillon auflöste, so daß die Bouillon einem Sublimatgehalt von 1:5000 entsprach. Von dieser Lösung untersuchte ich dann die desinfizierenden Eigenschaften und fand dieselben quantitativ ebenso wirksam, wie eine gleich starke wässerige Lösung, so daß danach von einem Verlust der Wirkung durch Eiweißfällung nicht die Rede sein kann."

Behring hat nun nicht, wie wir, Platten gegossen, um die Kolonien zählen zu können, er hat sich mit der Anlegung von Bouillonkulturen begnügt. Unsere Versuche zeigen, daß das vorhandene Eiweiß die desinfizierende Kraft des Sublimats beeinträchtigt. Um dies zu bekräftigen, stellen wir die betreffenden Werte, die wir unter analogen Verhältnissen, d. h. Einwirkung einer Sublimatlösung 1:1000 während 5 Minuten, erhalten haben, nebeneinander:

1. Wässerige Sublimatlösung	0 Keime.
2. " " , zu der nachträglich Serum zugefügt wurde	0 Keime.
3. Serum-Sublimatlösung	21 888 Keime.
4. Kultur ohne Sublimat	∞

B. Versuche mit dem Bacillus mesentericus rub.

Dieser Bacillus bzw. seine Sporen gelten als sehr resistent, besonders der Dampfsterilisation gegenüber, weshalb sie auch als Testobjekte zur Prüfung von Sterilisationsanlagen Verwendung finden. Wie mit den Versuchen mit dem Staphylococcus pyogenes aureus wurden auch hier nicht nur Bouillonkulturen angelegt, sondern zur Zählung der Keime, welche durch den Schwefelwasserstoff der abtötenden Wirkung des Sublimats entrissen werden konnten, auch Platten gegossen. Im übrigen war die Versuchsanordnung dieselbe.

Christen[1] hatte im hiesigen Institut gefunden, daß der rote Kartoffelbacillus bzw. seine Sporen, von einer Sublimatlösung von 1:1000 erst nach 90 Minuten langer Einwirkung getötet wurde, während eine 5 prozentige Karbolsäurelösung auch nach 14 tägiger Einwirkung nicht dazu genügte. Christens Befunde weichen von den unsrigen ab, wie dies aus den folgenden Tabellen hervorgeht. Dies kann seinen Grund darin haben,

[1] Untersuchungen über die Dauer des Sterilisationsprozesses usw. *Mitteilungen aus Kliniken und medizin. Instituten der Schweiz.* 1895. Serie III. Hft. 2.



daß der von ihm verwendete Stamm nicht gleicher Provenienz wie der unserige war. Um mit sporenhaltigem Material zu arbeiten, verwendeten wir nicht 24-, sondern 48 stündige Kulturen. Aus den Tabellen resultiert, daß diese Sporen vom Sublimat ungefähr in demselben Maße abgetötet werden, wie die von uns verwendeten Staphylokokken; dagegen konnten wir bei diesen sporenhaltigen Bakterien im Gegensatz zu den Versuchen mit Staphylokokken bei stärkeren Konzentrationen das an die Bakterien verankerte Sublimat nicht wieder neutralisieren, sondern nur bei schwächeren Konzentrationen. Es steht dies, darin gehen wir wohl nicht fehl, mit der Durchlässigkeit der Sporenmembran im Zusammenhang. Aus diesem Grunde unterließen wir es auch, Versuche anzustellen, in denen an Stelle des Schwefelwasserstoffes zur Entfernung bzw. Auswaschung des Sublimats Serum verwendet worden wäre.

Tabelle VIII.
Kontrollen (Einwirkung von $HgCl_2$ ohne H_2S.)

Konzentration der Subl.-Lösung	Einwirkungsdauer der Sublimatlösung in Minuten 5	15	30	60	120
1 : 100	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—
1 : 300	—	—	—	—	—
1 : 500	—	—	—	—	—
1 : 700	—	—	—	—	—
1 : 1000	—	—	—	—	—
1 : 2000	1152	896	116	—	—
1 : 5000	9216	5184	550	876	2368
1 : 10 000	7488	6336	8064	6912	5184

Tabelle IX.
Versuche (Einwirkung von $HgCl_2 + H_2S$ während 30 Sekunden.)

Konzentration der Subl.-Lösung	Einwirkungsdauer der Sublimatlösung in Minuten 5	15	30	60	120
1 : 100	—	—	—	—	—
1 : 200	—	—	—	—	—
1 : 300	—	—	—	—	—
1 : 500	—	—	-	—	—
1 : 700	—	—	—	—	—
1 : 1000	+[1]	+[1]	+[1]	—	—
1 : 2000	960	8640	1536	768	640
1 : 5000	8640	7488	2752	8448	4992
1 : 10 000	11896	14310	10944	10368	9792

[1] Wachstum sehr gering.



Einfluß des Sublimats auf die Virulenz und Pathogenität der Mikroben.

Nachdem wir nach dem Vorgang von Ottolenghi, Kroner und Naumann den Einfluß des Sublimats auf die Vitalität der Bakterien mit einem Stamm von Staphylococcus pyogenes aureus und Bacillus mesentericus rub. geprüft und weiter geklärt hatten, gingen wir nun dazu über, die Virulenz der Mikroben zu prüfen, die der Einwirkung des Sublimats mehr oder weniger lange Zeit ausgesetzt waren. Hierbei stützten wir uns auf die bei den Staphylokokken gewonnenen Resultate. Um genauen Einblick in die diesbezüglichen Verhältnisse zu erhalten, verwendeten wir sicher Mäuse pathogene Mikrobenarten, nämlich Pneumokokken und die Bazillen des Paratyphus B. Auch hier unterschied sich unsere Methodik wieder von der unserer Vorgänger dadurch, daß wir direkt ohne Anreicherung die von dem Sublimat nicht abgetöteten Mikroben in den Tierkörper einverleibten.

A. Versuche mit Pneumokokken.

Diese Kokken sind im allgemeinen gegen äußere Einflüsse nicht so resistent wie die Staphylokokken. Doch wird ihre Widerstandskraft wesentlich gesteigert durch die sie umgebende Kapsel, welche die schon in der Einleitung erwähnte Grenzmembran, die das Plasma der Bakterienleiber umgibt, noch verstärkt. Wir nahmen also für die jetzt zu schildernden Versuche an, daß die Pneumokokken dem Sublimat denselben Widerstand entgegensetzten, wie die Staphylokokken.

Bei der Auswertung der Virulenz unseres Stammes fanden wir, daß derselbe weiße Mäuse innerhalb 60 Stunden tötet, wenn 1·0 ccm der auf 1:120000 verdünnten 24 stündigen Bouillonkultur intraperitoneal einverleibt wird. Stärkere Verdünnungen töteten diese Versuchstiere nicht. Vorversuche ergaben, daß das Plattenverfahren zur quantitativen Bestimmung der Keime bei den Pneumokokken nicht anwendbar ist, da dieselben ja bekanntermaßen nur auf der Oberfläche der Platten wachsen. Aus diesem Grunde würde ein sehr großer Teil der der Sublimatwirkung entrissenen Keime sich nicht zu Kolonien entwickeln können, so daß eine Zählung derselben zu ganz unrichtigen Schlüssen führen würde. Dagegen konnten wir durch Ausstriche auf der Oberfläche von Agarplatten feststellen, daß auch bei den Pneumokokken prinzipiell sich die Wirkung des Sublimats durch Schwefelwasserstoff neutralisieren läßt, während bei den Kontrollen ohne Schwefelwasserstoffzusatz weder in Bouillon noch auf Agar Wachstum erfolgte. Auch die Pathogenität wurde nicht be-



einträchtigt gefunden, was wir dadurch feststellten, daß wir aus dem Herzblut einer Maus, die an einer Injektion von mit Sublimat und Schwefelwasserstoff vorbehandelten Kultur zugrunde gegangen war, Pneumokokken wieder in Reinkultur züchten konnten, welche eine zweite Maus auch wieder töteten; mit den Pneumokokken, die aus dem Herzblut dieser zweiten Maus gezüchtet waren, konnte eine dritte Maus und in dieser Weise weiter noch eine Reihe Mäuse getötet werden.

Bei der Anwendung der quantitativen Bestimmung der Keime mittels des Tierversuches wird von folgender Überlegung ausgegangen: Wenn man als Dosis letalis bei intraperitonealer Injektion die Menge von 1 ccm einer Verdünnung von 1:5000 der 24stündigen Bouillonkultur annimmt und berücksichtigt, daß bei den Staphylokokken durch das nachträgliche Zusetzen von Schwefelwasserstoff 5 Promille der Keime der tödlichen Wirkung des Sublimats entrissen werden konnten, so mußten wir folgende Berechnung anstellen:

Wollten wir eine Maus mit einer der Verdünnung von 1:5000 entsprechenden Menge, die der Sublimatlösung 1:1000 während 5 Minuten ausgesetzt und nachher der Auszentrifugierungs-, Auswaschungs- und Schwefelwasserstoffbehandlung unterworfen worden war, töten, so mußten wir zu diesem Versuch eine 200 mal so starke Konzentration anwenden, also eine Kulturverdünnung von 1:25. Wir stellten daher diese Verdünnung her, setzten sie während 5 Minuten der Sublimatlösung 1:1000 aus, zentrifugierten sie, wuschen den Bodensatz mit sterilem Leitungswasser aus, zentrifugierten wieder, wuschen aus, zentrifugierten noch ein drittes Mal und schwemmten den jetzt restierenden Bodensatz mit steriler Bouillon auf, und spritzten einer ersten Maus 1 ccm der der Verdünnung 1:25 entsprechenden Aufschwemmung intraperitoneal ein; dies war die Kontrolle für die Wirksamkeit des Sublimats. In den Rest der Aufschwemmung wurde nun während 30 Sekunden Schwefelwasserstoffgas eingeleitet. Dann wurde wieder auszentrifugiert, um dieses in der Aufschwemmung im Überschuß vorhandene Gas auszuschleudern. Der Bodensatz wurde nochmals mit steriler Bouillon aufgeschwemmt und davon einer zweiten Maus dieselbe Menge (1·0 ccm) der der Verdünnung von 1:25 entsprechenden Aufschwemmung intraperitoneal einverleibt. Resultat: Die erste Maus, bei welcher noch kein Schwefelwasserstoff auf das Sublimat eingewirkt hatte, blieb am Leben, da sämtliche Bakterien infolge ihrer Bindung mit dem Quecksilbersalz unschädlich gemacht worden waren; die zweite Maus dagegen starb, wobei sich bei der Sektion im Herzblut im Ausstrichpräparat sowohl, wie auch kulturell, Pneumokokken in Reinkultur nachweisen ließen. Gleichzeitig angelegte Kontrollen auf Bouillon ergaben übereinstimmende Resultate.



Damit war gezeigt, daß trotz der Einwirkung des Sublimats während 5 Minuten nicht nur die Lebensfähigkeit der Keime, sondern auch ihre Pathogenität erhalten bleibt, bzw. durch das Quecksilberbichlorid nur in einem gewissen Prozentsatz geschädigt wird. Es mußte nun ferner gezeigt werden, ob wir diese Virulenzversuche auch in quantitativer Weise zur Bestimmung der virulenten Keime in den Pneumokokkenaufschwemmungen verwenden könnten. Bei der Auswertung unseres Stammes fanden wir, daß die Dosis minima letalis bei intraperitonealer Einverleibung für unsere weißen Mäuse 1·0 ccm einer Verdünnung von 1:120000 der 24stündigen Bouillonkultur betrage. Es mußte also gelingen, mit den entsprechend 200mal stärkeren Konzentrationen die Mäuse zu töten, nachdem eben diese Konzentrationen der 5 Minuten langen Einwirkung der Sublimatlösung 1:1000, dem Zentrifugierungs- und Auswaschungsprozeß und der Schwefelwasserstoffbehandlung ausgesetzt worden waren.

Die gewonnenen Resultate bestätigten unsere Erwartungen.

Sowohl die bei der Auswertung gefundenen Werte der Dosis minima letalis, als auch die für die Versuche entsprechend weniger starken Verdünnungen waren für die Mäuse tödlich.

Es läßt sich daraus folgende Tabelle aufstellen:

Tabelle X.

Tabelle der Auswertung der Dosis minima letalis		Tabelle der entsprechend 200mal größeren Werte (nach dem H_2S-Verfahren)	
in Kulturverdünnungen	in Substanz der unverdünnten Kultur	in Kulturverdünnungen	in Substanz der unverdünnten Kultur
	ccm		ccm
1:5000	0·0002	1:25	0·04
1:6000	0·000166	1:30	0·03
1:7000	0·00014	1:35	0·026
1:8000	0·000125	1:40	0·024
1:9000	0·00011	1:45	0·022
1:10 000	0·0001	1:50	0·02
1:20 000	0·00005	1:100	0·01
1:50 000	0·00002	1:250	0·004
1:100 000	0·00001	1:500	0·002
1:120 000	0·00000835	1:600	0·00167

1 ccm der Verdünnung von 1:150000 tötete die Maus auch nicht innerhalb 3 Wochen.

Wie nun für die Pneumokokken das Schwefelwasserstoffverfahren in bezug auf die Erhaltung der Virulenz und Pathogenität den Staphylokokkenversuchen analoge Resultate ergeben hatte, so war dies auch der



Fall bei den Versuchen, wo wir unter Weglassung des Schwefelwasserstoffes die Pathogenität der Kokken durch Hinzufügen von Serum zu erhalten suchten, wobei allerdings hervorgehoben werden muß, daß die verwendete geringste Menge, die die Maus nach 5 Minuten langer Einwirkung des Sublimats noch zu töten imstande war, nicht 0·00167 ccm der unverdünnten Kultur war, sondern 0·003 ccm.

B. Versuche mit den Bazillen des Paratyphus B.

Im Gegensatz zu den Pneumokokken haben wir es hier mit sehr labilen und wenig resistenten Mikroben zu tun, deren Grenzmembran durch keine Kapsel verstärkt wird. Durch Reagenzglasversuche wurde nachgewiesen, daß auch hier durch Neutralisierung des Sublimats durch Schwefelwasserstoff bewiesen werden kann, daß es die Bakterien innerhalb der genannten Zeiträume nicht abtötet. Dieses Resultat wurde mehrmals kulturell geprüft. In gleicher Weise, wie bei den Pneumokokken, verwendeten wir auch hier den Tierversuch, um zu sehen, ob die Keime in ihrer Pathogenität durch das Sublimat geschädigt werden. Bei der Auswertung der Virulenz ergab sich, daß von der von uns benutzten Kultur $^1/_{30\,000}$ Öse weiße Mäuse von 20 grm noch zu töten imstande ist, stärkere Verdünnungen nicht mehr.

Die Versuchsanordnung war dieselbe wie bei den Pneumokokken. Es ergaben sich aber in bezug auf das Erhaltenbleiben der Pathogenität große Unterschiede: Während wir bei den Pneumokokken gefunden hatten, daß das Verhältnis der trotz Sublimatwirkung nicht abgetöteten Keime zu der anfänglich verwendeten Keimmenge wie 5 : 1000 ist, so hätte bei den Paratyphusversuchen noch die Menge von einer $^1/_{150}$ Öse nach Anwendung des Schwefelwasserstoffverfahrens genügen müssen, die Versuchsmaus zu töten. Dies war aber nicht der Fall. Aus unseren Experimenten ergab sich, daß nur eine $^1/_{30}$ Öse der 24 stündigen Schrägagarkultur, nach Unterwerfung unter das Verfahren, noch die Maus tötete. Das Verhältnis war also 1 : 1000.

Daraus ist man berechtigt, den Schluß zu ziehen, daß wohl 5 Promille der verwendeten resistenten Pneumokokken durch unsere Versuchsanordnung sowohl in ihrer Vitalität als auch in ihrer Virulenz und Pathogenität nicht geschwächt werden, daß aber auch bei den labilen Paratyphusbazillen B die Pathogenität, wenn auch nur in geringem Grade (1 : 1000), der dem Sublimat ausgesetzten Keime erhalten bleibt.



Zusammenfassung.

1. In Bestätigung und durch Erweiterung der Versuche von Ottolenghi, Kroner und Naumann konnten wir feststellen: Die bisher geltende Annahme, daß Sublimat in wässeriger Lösung von 1 : 1000 innerhalb kurzer Zeiträume die pathogenen Bakterien abtötet, ist nicht mehr aufrecht zu erhalten. Durch Neutralisieren des Sublimats mittels Schwefelwasserstoffs nach der Formel

$$HgCl_2 + H_2S = 2HCl + HgS$$

ist man imstande nachzuweisen, daß nur ein Teil der mit dem Sublimat in Kontakt gebrachten Mikroben wirklich abgetötet wird.

2. Bei Verwendung quantitativer Methoden lassen sich von den in Sublimatlösungen befindlichen Mikroorganismen etwa 2·5 Promille als entwicklungsfähig nachweisen, selbst nach 30 Minuten langer Einwirkung dieses Desinfiziens.

3. Obwohl es auf Grund der Auswaschungsversuche wahrscheinlich ist, daß das Sublimat anscheinend nicht nur oberflächlich absorbiert, sondern in den Zellen selbst verankert ist, bedarf diese Frage wegen ihrer praktischen Wichtigkeit noch weiterer Klärung.

4. Die Virulenz der in den Sublimatlösungen während gewisser Zeiträume suspendierten Mikroben wird bei den einen in relativ geringem (Pneumokokken), bei anderen in etwas stärkerem Grade (Paratyphus B) abgeschwächt, wenn man durch nachträgliches Zugeben von Schwefelwasserstoff das Sublimat neutralisiert.

5. Da Sublimat in Gegenwart von Eiweiß viel weniger wirksam ist als in rein wässerigen, eiweißfreien Medien, so ist trotz der Anschauung, daß es eines der wirksamsten Desinfektionsmittel in der chirurgischen Praxis sei, die Desinfektion mit Quecksilberbichlorid jedenfalls da, wo Blut, Eiweiß usw. vorhanden ist, nicht sehr hoch einzuschätzen.

6. Bei der heute noch von vielen Ärzten unterschätzten Giftigkeit des Sublimats in stärkeren Konzentrationen sind die oben mitgeteilten Resultate von großer praktischer Bedeutung, auch für die Händedesinfektion.



Berichtigungen zu der Arbeit von Dr. med. A. Korff-Petersen und Dr. med. H. Brinkmann:[1]

„Versuche und kritische Bemerkungen zur Weichardtschen Epiphaninreaktion."

Von

Dr. **Fr. Schroen.**

In dieser Veröffentlichung beschäftigen sich die Herren DDr. A. Korff-Petersen und H. Brinkmann auch mit meiner in Nr. 38 der „Münch. med. Wochenschrift" Jahrgang 10 erschienenen Arbeit: „Studien mit der Weichardtschen Epiphaninreaktion."

Die Verfasser haben in ihrer Veröffentlichung äußerst sorgfältig alle nur denkbaren Gesichtspunkte gesammelt, welche nach ihrer Ansicht gegen die Epiphaninreaktion sprechen, dagegen werden sie den von anderer Seite, speziell von mir, beigebrachten Tatsachen und Beweisen nicht gerecht.

Daher kommen sie zu dem Schluß, „daß die Ausschläge bei der Epiphaninreaktion durch ganz außerhalb der Qualität der verwendeten Sera liegende Faktoren bedingt seien." Die Autoren hätten allerdings bei diesem Satze hinzufügen sollen, daß dieses Urteil ihre eigenen Epiphaninreaktionsversuche trifft; denn die beiden Herren arbeiteten mit Versuchsfehlern, deren Grenze sehr hoch, einmal sogar bei 13^{ccm} Säureausgleich lag! Daß die Kohlensäure der Ausatemluft diese Fehler nicht verursachen kann, haben v. Angerer und Stötter bewiesen.[1] Es kann sich also nur um Versuchsfehler infolge mangelhafter Technik handeln.

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. LXXII.

[2] *Münchener med. Wochenschrift.* 1912. Nr. 28.



Auch nach meinen Erfahrungen gehen bei kurvenmäßiger Aufzeichnung Werte, die als fehlerhaft zu gelten haben, stets regellos durcheinander, Ausschläge dagegen, die gleichsinnig verlaufen, müssen, zumal wenn sie durch Doppelbestimmungen als richtig festgestellt sind, als Reaktionen aufgefaßt werden. Derartige Reaktionen sind aber sowohl mit Hilfe der älteren, als auch der neueren Technik unzweifelhaft zu demonstrieren. Allerdings ist gleichmäßiges Arbeiten Voraussetzung.

Unser Bestreben, die Technik der Epiphaninreaktion im Laufe der Zeit mehr und mehr zu verfeinern, suchen die Herren Korff-Petersen und Brinkmann geradezu als fehlerhaft darzustellen. Die Beurteilung dieser eigentümlichen Kritik überlasse ich den Fachgenossen.

Da die beiden Autoren es für nötig halten, einen bereits schon längst abgeschlossenen Prioritätsstreit wieder aufzurühren, dabei die mir gewordenen Vorwürfe, nicht aber die durchaus sachgemäß angeführten Gegengründe erwähnen, so sehe ich mich genötigt, auch an dieser Stelle ganz unbegründete Unterstellungen nochmals zurückzuweisen.

Die Verantwortung, daß auch in dieser Zeitschrift auf diesen Prioritätsstreit zurückgegriffen werden muß, tragen daher, wie ich ganz besonders hervorheben will, nur die Herren Korff-Petersen und Brinkmann.

Das Bestreben war, im Jahre 1907 beobachtete physikalische Phänomene bei Antigen-Antikörperbeeinflussung als solche sicher zu stellen und naturwissenschaftlich zu beschreiben.

Auf weitere theoretische Erörterungen bezüglich der Grundlagen der angewendeten Reaktionen einzugehen, lag zunächst kein Grund vor. Auch konnte man darauf verzichten, die jene Phänomene betreffenden bekannten, in Lehrbüchern zu findenden Lehrsätze anzuführen. Insbesondere sind einzelne Konstanten, wie sich das bei dem zur Verfügung stehenden Material von selbst verbietet, von uns nicht bestimmt worden. Der Vorwurf, daß Konstanten verwechselt worden sind, ist also ganz widersinnig.

Weichardt hatte zum ersten Male, und zwar mittels seines Diffusiometers gezeigt, daß, wenn Antigene und Antikörper in bestimmten Verdünnungen aufeinander einwirken, Diffusionsbeschleunigung eintritt. Diese Feststellung wurde grundlegend; denn es konnte dadurch dargetan werden, daß der osmotische Druck und somit natürlich auch die Oberflächenspannung bei der von Weichardt angegebenen Versuchsanordnung sich ändern.

Eine andere Auffassung ist für uns und für die physikalischen Chemiker, welche auf diesem Gebiete unsere ständigen Berater waren, allerdings „indiskutabel“, um einen Ausdruck zu verwerten, welchen die Herren Korff-Petersen und Brinkmann weiter zu kolportieren für nötig erachten.

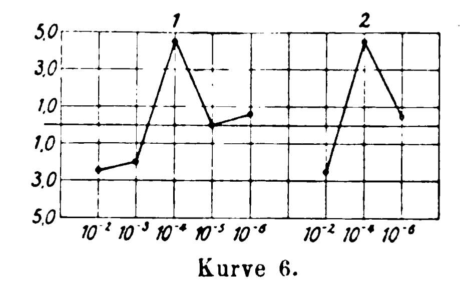


Was ferner die Mosbacherschen Arbeiten anlangt, so hätten die Autoren aus diesen leicht ersehen können, daß Schwangerschaftsdauer und Intensität der Antikörperreaktion einander durchaus nicht entsprechen müssen. Ja, nach den Feststellungen schien es vielmehr, als wäre gerade in späteren Stadien der Schwangerschaft viefach ein gewisses Antikörperdefizit vorhanden, ein Defizit, welches durch die intensive Bindung an die in diesen Stadien sehr reichlich deportierten Synzytialzellen erklärt wird. Ähnliche Befunde liegen übrigens nunmehr auch bei der Verwendung des Polarisationsapparates behufs Schwangerschaftsdiagnose vor. Man erhält also bei beiden Reaktionen Ausschläge. Diese vergrößern sich aber keinesfalls entsprechend dem Fortschreiten der Schwangerschaft.

Mit diesen Ausführungen vergleiche man folgenden Satz Korff-Petersens und Brinkmanns: „Bei schwangeren Frauen besteht vollends gar keine Übereinstimmung der Kurven, noch eine Beziehung der Kurven zur Schwangerschaftsdauer. Trotzdem kommt Mosbacher zu dem Schluß: „Eine Schwangerschaftsdiagnose mittels der Epiphaninreaktion ist möglich!“

Der unparteiische Leser kann daraus erkennen, wie wenig die beiden Autoren die Materie durchdrungen und ohne jedwede eigene Versuche abgeurteilt haben.

So zeigt sich fast in jedem Satz, daß Korff-Petersen und Brinkmann mit der Literatur der Epiphaninreaktion sich nur ganz oberflächlich beschäftigt haben: Auf Seite 357 bringen sie folgende Kurven und behaupten, daß Kurve 6_1 ganz atypisch sei.



Kurve 6.

Jeder Fernerstehende sieht sofort, daß der Typus dieser beiden Kurven ganz ähnlich ist. Wie der Ausschlag 10^{-2} bewertet werden muß, hätten die Autoren aus den Ausführungen Stötters entnehmen können. Der Wert bei 10^{-5} hätte zum mindesten durch Doppelbestimmungen festgelegt werden müssen. Dann wäre erst zu diskutieren, ob eine wesentliche Abweichung von der Kurve vorliegt.



Ebenso scharf zurückzuweisen sind die Urteile Korff-Petersens und Brinkmanns, die sie sich über das von ihnen ebenfalls gar nicht bearbeitete okulistische Gebiet des Privatdozenten Dr. Kümmel anmaßen.

Vergleicht man die langen Ausführungen Korff-Petersens und Brinkmanns mit ihrem geringen experimentellen Material und zieht demgegenüber die in jahrelanger Arbeit gewonnenen Reaktionsreihen Weichardts und seiner Schüler mit dieser zwar subtilen, aber an und für sich außerordentlich interessanten Reaktion in Betracht, so kann man sich über das Urteil, mit dem sich Korff-Petersen und Brinkmann über die vorliegenden Tatsachen hinwegsetzen, nicht genug wundern.

Was die außerordentliche Feinheit der E.-Reaktion anbetrifft, so hätten die Autoren bei genauer Nachprüfung sich erst besser davon überzeugen sollen, anstatt theoretische Erörterungen, die mit unserer Versuchsanordnung nichts zu tun haben, anzustellen.

Natürlich ist es unmöglich, eine Öse Typhus, die in ein großes Wasserquantum gebracht wird, darin gleichmäßig zu verteilen; anders, wenn schwächere Konzentrationen durch Verdünnung der stärkeren gradatim hergestellt werden. Da ferner ein großer Teil der von mir verwendeten Bazilleneiweiße hydrolysiert wurden, so ist die Berechnung, welche Korff-Petersen und Brinkmann mit Bazillenleibern anstellen, ganz widersinnig.

Bei stärker verdünnten Proben haben wir übrigens schon damals, da die Reaktion ja viele Stunden in Anspruch nimmt, mit einer Vermehrung einzelner übertragener Keime gerechnet.

Daß an einem bakteriologischen Institute arbeitende Assistenten um diese Erklärungsmöglichkeiten so verlegen sind, hätte ich nicht für möglich gehalten.

Ich komme deshalb zu

Schlußfolgerungen,

die allerdings ganz anders lauten als die von Korff-Petersen und Brinkmann:

1. Daß bestimmte Antigen-Antikörperbeeinflussungen durch rein physikalisch-chemische Versuchsanordnungen sichtbar gemacht werden können, zeigte zuerst Weichardt.[1]

2. Zur Epiphaninreaktion ist ein besonderes Instrumentarium und eine subtile Technik notwendig. Wird diese ein-

[1] Diese Darstellung stimmt mit der von P. Th. Müller in seinen vortrefflichen *Vorlesungen über Infektion und Immunität,* Aufl. 4, S. 275—277, gegebenen überein.



gehalten, so sind die Beeinflussungen des zugefügten, in der Bildung begriffenen Systems als Reaktionen aufzufassen.

3. Diese Reaktionen sind sehr geeignet zum Studium bisher unbekannter Beziehungen zwischen Eiweiß und darauf wirkender Seren.

Literatur.

W. Weichardt, Sichtbarer Nachweis von Antigen-Antikörperverbindungen in vitro Epiphaninreaktion. *Münchener med. Wochenschrift.* 1911. Nr. 31 u. 40.

Derselbe, Über weitere Versuche, Antigen-Antikörperwirkungen sichtbar zu machen. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1911. Nr. 43.

Fr. Schroen, Studien mit der Weichardtschen Epiphaninreaktion. *Münch. med. Wochenschrift.* 1910. Nr. 38. — *Deutsche med. Wochenschrift.* 1911. Nr. 6. S. 260. — *Ebenda.* 1911. Nr. 12. S. 559.

H. Stötter, Über den gegenwärtigen Stand der Studien mit der Epiphaninreaktion. *Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exper. Therapie.* 1911. Bd. XI. S. 749.

E. Rosenthal, Versuche, Antigen- u. Antikörperbeeinflussungen sichtbar zu machen. *Ebenda.* 1912. Bd. XIII. S. 383.

H. Stötter u. E. Rosenthal, Versuche, Antigen-Antikörperbeeinflussungen sichtbar zu machen. *Ebenda.* 1912. Bd. XIV.

E. Rosenthal, Versuche, Antigen-Antikörperbeeinflussungen sichtbar zu machen. *Ebenda.* 1912. Bd. XIV. S. 159.

C. v. Angerer u. H. Stötter, Über Versuche, Antigen-Antikörperwirkungen sichtbar zu machen. *Münchener med. Wochenschrift.* 1912. Nr. 38. S. 2035.

E. Rosenthal, Über neue Ergebnisse der Studien mit der Epiphaninreaktion. *Zeitschr. f. Chemotherapie usw.* Teil I. Originale. Bd. I. S. 156.



Schlußwort in der Diskussion über die Weichardt'sche Epiphaninreaktion.

Von

Dr. med. **A. Korff-Petersen** und Dr. med. **H. Brinkmann**.

In der Arbeit des Hrn. Dr. Fr. Schroen sind keinerlei Tatsachen oder Gesichtspunkte vorgebracht, die geeignet wären, unsere gegen die Epiphaninreaktion erhobenen Einwände zu entkräften. Wir müssen aber unserem Erstaunen Ausdruck geben, daß Hr. Schroen die unrichtige Angabe wiederholt, wir hätten mit zu hohen Fehlergrenzen bei den entscheidenden Versuchen gearbeitet, trotzdem ihm doch bekannt sein müßte, daß wir diese Behauptung schon mehrfach widerlegt und darauf hingewiesen haben, daß unsere endgültigen Versuche sich durchaus in den neuerdings von Weichardt selbst angegebenen Fehlergrenzen, nämlich 2 ccm n/1000 Schwefelsäure, halten. Daß beim Zustandekommen dieser minimalen Fehler die 4 prozent. Kohlensäure in der Ausatmungsluft des Experimentators eine erhebliche Rolle spielt, ist von uns zur Genüge bewiesen und durch die mangelhaften Versuche v. Angerers und Stötters, die sich zu ihrer Beweisführung einer bei der Epiphaninreaktion gar nicht gebräuchlichen Lösung bedienten, keineswegs widerlegt.

Es ist auch unrichtig, wenn behauptet wird, wir hätten versucht, das Bestreben der Weichardtschen Schule nach Verfeinerung der Technik der Epiphaninreaktion als geradezu fehlerhaft darzustellen. Vielmehr haben wir die auffallende Behauptung Weichardts und seiner Anhänger einer Kritik unterzogen, daß sowohl mit der älteren, wie mit der neueren Technik angeblich die gleichen Ergebnisse erzielt wurden, trotzdem der alte Modus der Epiphaninreaktion sich fundamental von dem neueren unterscheidet.



Der Prioritätsstreit Weichardt-Askoli ist von uns nur deswegen gestreift worden, um darzutun, welche Wandlungen die Weichardtsche Theorie über die Epiphaninreaktion durchgemacht hat. Allerdings scheint auch jetzt noch unter den Weichardtschen Schülern keine Klarheit über die wirklichen Ursachen der angeblich beobachteten Erscheinungen zu herrschen. Während nämlich Weichardt ausdrücklich erklärt, daß es sich nicht um Oberflächenspannungsveränderungen der ganzen Lösung bei der Epiphaninreaktion handle, hält anscheinend Schroen noch immer an dieser Auffassung fest. Uns kam es aber nur darauf an, diese Widersprüche in den einzelnen Arbeiten von Weichardt und seinen Schülern aufzudecken.

Welchen Wert die Schroenschen Ausführungen über unsere Kurven 6_1 und 6_2 haben sollen, ist nicht recht verständlich. Handelt es sich doch bei den beiden hier dargestellten Aufzeichnungen um ein und dieselbe Kurve, die nur in zwei verschiedenen Darstellungen gebracht wurde, um zu zeigen, wie eben nur die Vereinigung von mehr als drei Punkten zu einer Kurve ein klares Bild ergeben kann.

Ferner wird uns vorgehalten, wir hätten übersehen, daß in den späteren Stadien der Schwangerschaft ein gewisses Antikörperdefizit vorhanden sei, so daß dementsprechend die Ausschläge der Epiphaninreaktionen beim Fortschreiten der Schwangerschaft sich nicht vergrößern könnten. In Kurve 2 der Mosbacherschen Arbeit sind allerdings die Ausschläge der Epiphaninreaktion im 8. Schwangerschaftsmonat geringer als im 7. Dagegen sind sie im 10. Monat wieder erhöht! Wir müssen also unsere Behauptung, es bestehe keine Beziehung der Kurven zur Schwangerschaftsdauer, aufrecht erhalten und den Vorwurf, wir seien von der Materie wenig durchdrungen, als unbegründet auf das entschiedenste zurückweisen. Wie überhaupt die Mosbachersche Arbeit noch von den Weichardtschen Schülern zitiert werden kann, ist schwer verständlich, da sämtliche Ausschläge in Mosbachers Kurven innerhalb der von Weichardt selbst angegebenen Fehlergrenzen liegen.

Auf den Vorwurf, wir hätten uns ein Urteil über das von uns „gar nicht bearbeitete okulistische Gebiet des Privatdozenten Dr. Kümmel" angemaßt, braucht wohl nicht näher eingegangen zu werden. Wenn Kümmel sich bei seinen Untersuchungen serologischer Methoden bedient, so muß er es sich gefallen lassen, daß er in serologischen Abhandlungen einer Kritik unterzogen wird. Wir haben uns nicht auf okulistisches, wohl aber hat sich Dr. Kümmel auf serologisches Gebiet begeben!

Nun noch zu der Behauptung, wir hätten unsere Schlüsse auf zu geringes experimentelles Material aufgebaut! Dem können wir entgegen-



halten, daß bis zum Erscheinen unserer Arbeit von niemandem so viel Material beigebracht worden ist, als von uns. Vor allen Dingen hat Hr. Schroen keine Veranlassung, uns diesen Vorwurf zu machen, der für seine Behauptungen lediglich drei Kurven anführt!

Was endlich den Versuch Schroens anbetrifft, die bei seinen Experimenten mit unendlich verdünnten Antigenen erhaltenen Ausschläge zu erklären, so halten wir auch diesen Versuch für mißglückt. War nämlich die Möglichkeit gegeben, daß sich die Antigenverdünnungen in unkontrollierbarer Weise veränderten, und nahm der Autor sogar selbst an, daß derartige unkontrollierbare Veränderungen während seiner Experimente vorkamen, so war es doch ganz widersinnig, diese kurvenmäßig aufzuzeichnen, vielmehr verloren sie dann von selbst jeden Wert.

In den bisher von Weichardt und seinen Schülern gegen unsere Arbeit „Versuche und kritische Bemerkungen zur Weichardtschen Epiphaninreaktion“ gebrachten Erwiderungen konnte also nichts Tatsächliches aufgeführt werden, das unsere Kritik der Epiphaninreaktion entkräftet hätte.

Sollten Weichardt und seine Schüler in Zukunft immer wieder dieselben unhaltbaren Einwände gegen unsere Kritik vorbringen, so werden wir nicht weiter darauf eingehen.



[Aus dem Kaiserl. Institut für Infektionskrankheiten zu Tokio.]
(Direktor: Prof. Dr. S. Kitasato.)

Über die Pseudotuberkulose beim Menschen.[1]

Von

Dr. **K. Saisawa,**
Tokio.

(Hierzu Taf. IV—VII.)

Die Pseudotuberkulose ist eine Krankheit, welche in pathologisch-anatomischer Hinsicht der durch die Kochschen Tuberkelbazillen verursachten tuberkulösen Erkrankung nahesteht, aber nicht durch die Erreger der letzteren, sondern durch andere teils höhere, teils niedere Mikroorganismen hervorgerufen wird. Die französischen Autoren Malassez und Vignal beschrieben zuerst diese Krankheit unter dem Namen „Tuberculose zoogléique". C. J. Eberth bezeichnete sie später als erster bei einer Erkrankung von Kaninchen als „Pseudotuberkulose". Die Pseudotuberkulose ist keine einheitliche Krankheit. Als ihre Ursache gelten außer Bakterien (inkl. säurefeste Bazillen) Blastomyzeten, Streptothrixarten wie Aktinomyces, die Aspergillusgruppe unter den Schimmelpilzen, Protozoen und noch höher entwickelte Organismen, bzw. deren Eier, sogar auch nichtbelebte Fremdkörper.

[1] Die folgende Studie über den Erreger der Pseudotuberkulose ist die Übersetzung einer von mir bereits im Jahre 1909 in der vom Institut für Infektionskrankheiten in Tokio herausgegebenen „Zeitschrift für Bakteriologie" (Saikingaku-Zassi) in japanischer Sprache veröffentlichten Abhandlung.

Eine Änderung der Arbeit fand nur insoweit statt, als die neuesten in der Literatur enthaltenen Forschungsergebnisse eingefügt wurden. Hrn. Prof. Dr. Lentz sage ich auch an dieser Stelle für seine freundliche Anregung zu dieser Veröffentlichung meinen verbindlichsten Dank.



In der folgenden Abhandlung soll jedoch nur die durch nicht säurefeste Bazillen verursachte Pseudotuberkulose beschrieben werden. Diese ist zwar bei vielen Tieren beobachtet worden, und man hat bei ihnen nicht wenige Bazillenarten gefunden; beim Menschen jedoch ist die bazilläre Pseudotuberkulose bisher noch wenig beobachtet worden, so daß es an genauen Beschreibungen mangelt.

Der von mir beobachtete Fall betraf einen Fieberkranken, der in das 1. Garnisonlazarett in Tokio aufgenommen wurde. Ich habe die bazilläre Pseudotuberkulose durch bakteriologische Untersuchungen nachgewiesen, zu welchen die aus dem Blute des Kranken gewonnenen Reinkulturen des später noch genauer zu beschreibenden Bacillus benutzt wurden, ferner durch die nach eingetretenem Tode vorgenommene Obduktion der Leiche und durch Tierexperimente, welche ich mit den gefundenen Bazillen anstellte. Ich werde im folgenden systematisch die klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen, sowie die Versuchsresultate beschreiben.

I. Die klinischen Symptome und der Verlauf der Krankheit.

Garde-Infanterist, 2. Regiment. Heimat: Stadt Wakayama. Beruf: Teehändler. Name: S. S. Lebensalter: 21 Jahre.

Heredität: Seine Eltern und 6 Geschwister sind gesund, eine hereditäre Belastung besteht nicht.

Anamnese: Außer Diphtherie in der Jugend wußte er von keiner nennenswerten Erkrankung.

Verlauf der Krankheit bis zur Aufnahme ins Lazarett.

Am 23. II. 1909 klagte der Patient über Fieber, Kopfschmerz und Schmerzen im Halse beim Schlucken. Bereits damals bemerkte der Regimentsarzt eine bedeutende Schwellung und Rötung beider Tonsillen und darauf sitzende, kleine, weißgelbliche Eiterpfröpfchen. An den Brust- und Bauchorganen war nichts Besonderes bemerkbar; aber im Harn fand sich Eiweiß. Vom Beginn der Krankheit an mußte Patient das Bett hüten. Am 27. II. trat Ikterus auf. Die Körpertemperatur stieg auf 39° C und blieb dann dauernd zwischen 39° und 40° C. Gesichtszüge teilnahmlos, Zunge trocken und gerötet, das Schlucken verursachte geringen Schmerz. Der Bauch war überall gespannt. Der Harn zeigte Gallenfarbstoffreaktion. Am 1. III. Aufnahme ins Lazarett.

Status: Statur und Konstitution mittelmäßig, Körpertemperatur 40·1° C. Puls 115, voll, gespannt, regelmäßig. Gesichtszüge leidend, es besteht

[1] Die Beschreibung der klinischen Symptome lehnt sich im wesentlichen an das Protokoll der Krankengeschichte an, das Oberarzt Dr. Otsu verfaßt hat.



Kurzatmigkeit. Haut überall trocken und ikterisch gefärbt, auffallend besonders der Augapfel. Zunge sehr trocken, weißlichgelb belegt, auf der Oberfläche mehrere Risse; Patient klagte über heftigen Durst. Tonsillen geschwollen, die Rachenschleimhaut stark injiziert und mit einer schmutziggelblichen, eiterähnlichen Masse belegt.

Die Töne an allen Herzostien verstärkt und begleitet von einem leichten Geräusch. Die Atemgeräusche in beiden Lungen ein wenig rauher, sonst keine bemerkbaren Veränderungen. Bauch stark gespannt, unterhalb des Magens und einige Zentimeter unterhalb des Nabels leichter Druckschmerz. Milz nicht fühlbar. Leber vergrößert und in der Gallenblasengegend auf Druck schmerzhaft. Keine Lymphdrüsenanschwellung am übrigen Körper bemerkbar.

Der Kranke klagt beständig über heftige Kopfschmerzen und allgemeine Mattigkeit. Appetit fehlt gänzlich.

Im Harn Gallenfarbstoff und deutliche Eiweißreaktion. Seit Beginn der Erkrankung Neigung zu Verstopfung. Nachmittags Körpertemperatur 40° C. Puls 120.

Verlauf: 2. III. Vormittags: Körpertemperatur 39·7° C. Puls 120. Nachmittags: Körpertemperatur 39·3° C. Puls 128. Am Tage vorher hatte der Patient diarrhöische Stühle und 8 mal weichen Stuhl. Heftige Palpitation und starker Kopfschmerz, sowie Beklemmungsgefühl in der Brust und starker Durst.

3. III. Vormittags: Körpertemperatur 39·5° C. Puls 120. Nachmittags: Körpertemperatur 39·8° C. Puls 132. Puls etwas weich, schwach und dikrotisch. Gesichtszüge etwas stupid, Bewußtsein klar. Äußere Schleimhaut und Haut leicht ikterisch gefärbt. Die Mundhöhle so trocken, daß dem Kranken das Sprechen schwer wird. Auf der Zunge zeigen sich bräunliche dünne Beläge und Risse. Bauch überall und besonders in der Herzgrubengegend aufgetrieben und gespannt. In der Ileocöcalgegend leichtes Gurren und Druckempfindlichkeit. Die Leber reicht 2 Finger breit unter den Rippenbogen, ihre Ränder sind stumpf und ihre Konsistenz ist weich. Perkutorisch kann man eine Vergrößerung der Milz nachweisen, aber zu fühlen ist sie wegen der Spannung des Leibes nicht. Im Harn Eiweiß-, positive Diazo- und Gallenfarbstoffreaktion, Indikanreaktion negativ. Bei der Blutuntersuchung zählt man 14 000 Leukozyten in 1 ^{cmm} Blut; die weißen Blutkörperchen sind also bedeutend vermehrt, darunter die polynukleären Leukozyten am stärksten, während die Lymphozyten nur in sehr geringer Zahl vorhanden sind.

4. III. Vormittags: Körpertemperatur 40·2° C. Puls 125. Nachmittags: Körpertemperatur 40·2° C. Puls 126. Puls ziemlich kräftig. Bewußtsein etwas getrübt. Über der rechten Lunge spärliches, kleinblasiges Rasseln hörbar. Die Spannung des Bauches nimmt zu. Man bemerkt durchschimmernde geschlängelte Venen an der Haut der Brust und der Bauchgegend. Die Leber reicht 3 Finger breit unter den Rippenbogen. Die Milzdämpfung ist nicht deutlich wegen der Auftreibung des Bauches. In der Ileocöcalgegend geringer Druckschmerz und Gurren. Der Patient entleert einmal weichen Stuhl.

5. III. Vormittags: Körpertemperatur 40·2° C. Puls 150. Seit dem Abend des 4. III. blieb die Körpertemperatur dauernd auf 40·2° C. Puls-



frequenz 150, weich und schwach und leicht unterdrückbar, sogar etwas unregelmäßig. Sensorium trüber als gestern. Mundhöhle sehr trocken. Herztöne leise und unregelmäßig, Herzpalpitation mehr ausgebreitet. Von 10 Uhr ab verschlimmert sich der Zustand immer mehr. Puls sehr klein, schnell, unregelmäßig, Pupillen etwas erweitert. Der Atem zeigt Cheyne-Stockessches Phänomen, Herztöne immer leiser. Um $1^1/_2$ Uhr Exitus.

Am 4. III. habe ich mit einer sterilen Spritze aus den medianen Venen des vorderen Armes etwa 3 ^{ccm} Blut entnommen und davon sofort in 3 Pferdeblutschrägagar-, 2 gewöhnliche Schrägagar- und 2 Bouillonröhrchen ausgespritzt und diese im Brutofen bei 37° C gezüchtet. Im Laufe des folgenden Tages entwickelten sich zahlreiche, kleiner als stecknadelkopfgroße, rundliche, wassertropfenartige, durchscheinende Kolonien in allen Blutagarröhrchen. Auch in den Agarröhrchen gediehen noch kleinere durchscheinende Kolonien. In den Bouillonröhrchen schied sich die Fibrinmasse aus dem Blut aus wie weiche Seidenschleier, wobei die Blutkörperchen nach unten sanken. Auf dem Fibrinnetz hingen zahlreiche punktförmige, grauweiße Kolonien.

Ich fischte von den Kolonien aus jedem Röhrchen einige heraus und untersuchte sie mikroskopisch. Sie enthielten alle die gleichen Bakterien, kokkenähnliche oder mittelgroße Bazillen ohne eigene Bewegung, die sich durch Anilinfarblösungen gut färben ließen, sich nach der Gramschen Methode jedoch entfärbten.

Im Ausstrichpräparate des Blutes bemerkte man auch 1 bis 2 oder 3 mittelgroße Bazillen in einem Gesichtsfelde.

Am 5. III. entnahm der behandelnde Arzt wieder ein wenig Blut. Am 1. Tage nach dem Tode des Kranken wollte er mit einer langen Kanüle Herzblut entnehmen, erhielt aber statt des Blutes perikardiale Flüssigkeit. Diese, wie auch die Blutprobe vom 5. III., stellte er in den Brutofen und gewann so aus beiden Reinkulturen derselben Bazillen.

Außerdem habe ich mit einer am 3. III. mittels Vesikator entnommenen Flüssigkeit einen Agglutinationsversuch mit Typhus- und Paratyphusbazillen (Typus A und B) angestellt, das Resultat fiel aber ganz negativ aus. Ferner habe ich mit der gleichen Flüssigkeit die Agglutinationsreaktion gegen die von dem Kranken gewonnenen Bazillen geprüft: aber ich konnte keine Reaktion feststellen, weil die aufgeschwemmten Bazillen in allen Röhrchen, auch die in den Kontrollröhrchen, zu Klumpen zusammengeklebt waren. Stelle ich die Hauptsymptome zusammen, so ergibt sich folgendes Krankheitsbild:

Die Anfangssymptome der Krankheit waren Fieber, Kopfschmerz und Schmerz im Halse. Von Anfang an bestand Fieber, das zwischen 38·5° C und 40·2° C schwankte. Die Krankheit dauerte etwa 11 Tage. Gleich



nach dem Ausbruch der Krankheit trat Ikterus ein und war bis zum Tode in leichtem Grade vorhanden, wenn er auch später sich etwas verminderte. Die Gesichtszüge zeigten Teilnahmlosigkeit. Die äußere Haut des ganzen Körpers war trocken. Die Erscheinungen am Verdauungstraktus waren große Trockenheit der Mundhöhle, des Rachens und der Zunge. Auf der letzteren zeigten sich dicke, dunkle Beläge und Risse. Alle diese Erscheinungen waren von heftigem Durst begleitet. Beide Mandeln waren gerötet, geschwollen und mit Eiterpfröpfchen besetzt. Der Bauch war aufgetrieben, die Leber bedeutend geschwollen. In der Magengegend, unterhalb des Nabels, und in der Ileocöcalgegend zeigte sich leichter Druckschmerz, und bei Druck konnte man hier Gurren hören. Der Stuhl war anfangs verstopft; aber später traten Diarrhöe bzw. weicher Stuhl ein. Im Zirkulationssystem waren die Herztöne unrein und der Puls klein und schnell; im späteren Stadium der Krankheit bemerkte man eine geringe Dilatation des Herzens. In den Respirationsorganen konnte man keine auffallenden Veränderungen konstatieren, außer einer Rauhigkeit des Atemgeräusches über beiden Lungen. An der Milz konnte perkutorisch eine Vergrößerung festgestellt werden. Als Erscheinungen des Nervensystems waren heftige Kopfschmerzen vorhanden. Das Bewußtsein war anfangs klar, später etwas getrübt. Im Harn stellte man Eiweiß und Gallenfarbstoff fest, und die Diazoreaktion fiel positiv aus.

Die oben erwähnten Symptome genügen schon, eine akut verlaufende Infektionskrankheit anzunehmen. Diese Vermutung wurde bis zur Gewißheit bestätigt durch den wiederholt gelungenen Nachweis der aus dem Blut gewonnenen Mikroorganismen, der die Erkrankung als zu den septikämischen Krankheiten gehörig charakterisiert. Die klinische Beobachtung ergab andere Resultate wie bei Typhus- und Paratyphuserkrankungen, auch fiel die mit den beiden letzten Bazillen angestellte Widalsche Reaktion negativ aus. Für die Entscheidung der Frage, ob die Erkrankung wirklich durch die gefundenen Bazillen verursacht wurde, ist es von Wichtigkeit, zunächst eine genaue Beschreibung der anatomischen Veränderungen zu geben.

II. Der Obduktionsbefund.

Die Sektion wurde am 8. III., 68 Stunden nach dem Tode vorgenommen. Der Befund war folgender:

A. Makroskopischer Befund:

Mittelgroße, männliche Leiche von mittelmäßigem Körperbau und mittelmäßiger Ernährung. Totenstarre war nur noch an den unteren Extremitäten



vorhanden. Totenflecke befanden sich diffus am Rücken und an beiden Seiten des Thorax. Die Haut trocken, leicht ikterisch gefärbt. Kein Ödem. Das Unterhautfettgewebe etwas atrophisch, orangegelb gefärbt und feucht. Bauch aufgetrieben und die Bauchdecke zyanotisch. Die Bauchhöhle enthielt etwa 100 ccm klare, gelblich-rötlich tingierte Flüssigkeit. Das Peritoneum parietale war getrübt, die Gedärme waren von Gasen stark aufgebläht. Das große Netz war ein wenig geschrumpft, doch bestanden keine Adhäsionen mit der Umgebung. Die Höhe des Zwerchfells entsprach dem 5. Interkostalraum.

Milz (Länge 14 cm, Breite 11 cm, Dicke 4·5 cm) vergrößert und die Kapsel gespannt, tief bräunlichrot. Konsistenz weich. Unter der Kapsel sah man eine geringe Zahl von stecknadelkopfgroßen, grauweißlichen Pünktchen, welche auf der Oberfläche der Milzkapsel nicht hervortraten. Die Schnittfläche der Milz zeigte die Balken und Follikel deutlich, und die Pulpa war breiig.

Leber: (Länge 31·5 cm, Breite 20 cm, Dicke 8 cm), vergrößert, gelblich-bräunlich, elastisch, weich. Ihre Oberfläche war glatt. Unter der Glissonschen Kapsel zerstreut war eine geringe Zahl von stecknadelkopfgroßen Pünktchen sichtbar. Die Schnittfläche war blutreich, und mehr oder weniger ikterisch, die Zeichnung der Acini undeutlich. Die Gallenblase war mit gelblichroter Galle stark gefüllt.

Nieren: Rechte Niere: Länge 13·5 cm, Breite 7 cm, Dicke 4·5 cm. Kapsel leicht abziehbar. Die Oberfläche war ganz glatt, auf ihr traten die stark geschlängelten Vv. vorticosae deutlich hervor. Schnittfläche blutreich und die Rindensubstanz getrübt. Im Nierenbecken nichts Besonderes.

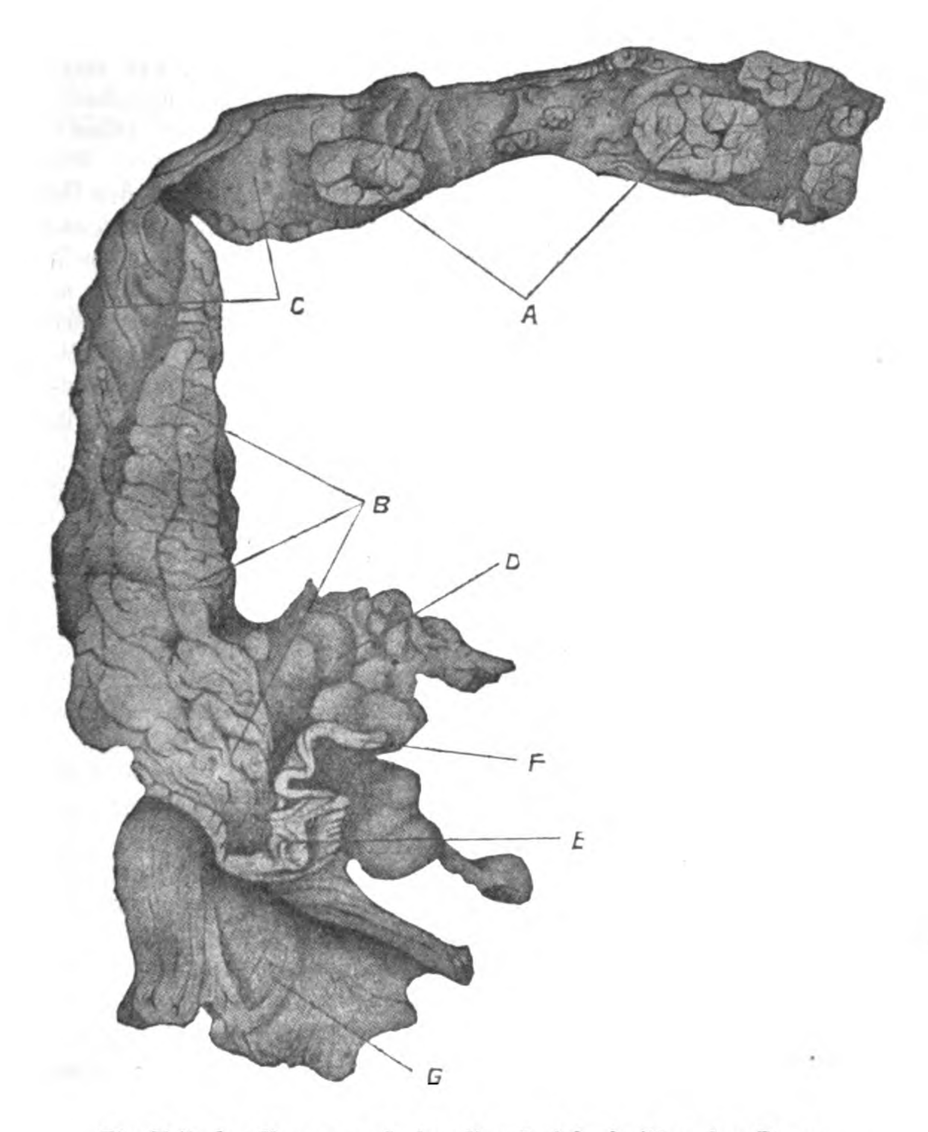
Linke Niere: Länge 14 cm, Breite 6 cm, Dicke 4 cm. Befund wie bei der rechten Niere.

An den Nebennieren und den Urogenitalorganen waren keine besonderen Veränderungen bemerkbar. Die Harnblase enthielt eine mäßige Menge getrübten Harns. An der Schleimhaut nichts Besonderes.

Magen: Die Schleimhaut zeigte sich etwas ödematös.

Darm: Im Darm zeigten sich die wichtigsten und bemerkenswertesten Veränderungen. Die Schleimhaut des Dünndarmes war überall getrübt und angeschwollen. Sie war mit dickem Schleim bedeckt und zeigte hochgradige katarrhalische Veränderungen. Die Schleimhaut des unteren Teiles des Dünndarmes, besonders die der Ileocöcalgegend war getrübt, geschwollen und deutlich hyperämisch und bot hier und da kleine hämorrhagische Stellen. Die Peyerschen Plaques und die solitären Follikel waren, etwa 1 m oberhalb der Ileocöcalklappe beginnend, knollig geschwollen und ragten über die Schleimhaut hoch hervor. Die größten solitären Follikel erreichten Bohnengröße, die kleinsten waren 5- bis 6 mal so groß wie die normalen. Die Peyerschen Plaques zeigten markige Schwellung wie beim Typhus und ragten als rundlich-ovale Knoten hervor. In der Nähe des Blinddarms waren sie, sowie auch die Follikel besonders stark geschwollen und konfluierten miteinander (siehe Textfigur). Ein Teil der Oberfläche war erweicht und zerfallen und bildete ein oberflächliches Geschwür, aber man sah kein querverlaufendes, unterminierendes Geschwür wie bei der Tuberkulose: auch konnte man keine tiefgreifenden Defekte in der Schleimhaut beob-





Ein Teil des Ileums und des Ileocöcalabschnittes des Darms.

Das Bild habe ich zunächst nach dem in der Kaiserlingschen Flüssigkeit konservierten Präparate naturgroß und naturgetreu gezeichnet und es nachher photographiert.

A Angeschwollene Peyersche Plaques.
B Angeschwollene und konfluierte Peyersche Plaques.
C Angeschwollene solitäre Follikel.
D Vergrößerter Mesenterialknoten.
E Valvula Bauhini.
F Wurmfortsatz.
G Ein Teil des Dickdarms.

achten. Die geschwollenen Follikel hatten die angrenzende Schleimhaut zurückgeschoben und waren von ihr durch eine scharfe Grenze getrennt. Die Schleimhaut, die die oben erwähnten Follikel bedeckte, war meist dünn und homogen geworden. Auf der Darmserosa waren an manchen Stellen fibrinöse Beläge und hyperämische Stellen zu sehen, aber keine Miliartuberkel.

Die regionären Lymphdrüsen des Mesenteriums waren in der Ileocöcalgegend knollig geschwollen, elastisch, hart. Sie bildeten große Drüsenpakete. Die einzelne Drüse erreichte dabei die Größe einer Erbse, ja eines Tauben- oder Hühnereies. Die Gefäße an der Oberfläche waren gefüllt und geschlängelt. Die Schnittfläche zeigte eine gelbliche, grauweiße Farbe und einen markigen, gleichmäßigen und homogenen Aufbau. Der Inhalt war käsig verändert, aber nicht amorph und bröcklig. In den Herden sah man hier und da hämorrhagische Stellen und gelegentlich auch geringe Erweichung.

Der Blinddarm und der Wurmfortsatz zeigten entzündliche Hyperämie ohne Nekrose. Im Dickdarm bemerkte man nur Hyperämie und Trübung der Schleimhaut. Die Brusthöhlen enthielten je etwa 150 ccm klarer, gelblichroter Flüssigkeit. Die Lungen zeigten keine Verwachsung. Die Pleura costalis war glatt.

Herz: Der Herzbeutel enthielt etwa 50 ccm klarer, gelblichroter Flüssigkeit. Die innere Fläche des Perikardiums war glatt. Das Herz war größer als die Faust der Leiche. Der rechte Ventrikel war dilatiert und ebenso wie die rechte Vorkammer mit dunkelroten Blutkoagulis gefüllt. Der linke Ventrikel war kontrahiert. Der Herzmuskel, das Endokardium, dle Klappenapparate, sowie die Papillarmuskeln zeigten keine Veränderungen.

Lunge: Die rechte Lunge war etwas emphysematös, die Oberfläche glatt und dunkelrot, ihre Konsistenz elastisch, derb. Die Schnittfläche war überall blutreich und bei Druck trat eine blutig-schaumige Flüssigkeit hervor, besonders waren der untere und hintere Abschnitt sehr blutreich.

Die linke Lunge glich der rechten fast ganz. Der vordere Teil des oberen Lappens war emphysematös aufgebläht.

Die Bronchialschleimhaut und die peribronchialen Lymphdrüsen zeigten keine Veränderung. Ebenso fanden sich in den Halsorganen keine bemerkenswerten Abweichungen von der Norm.

Anatomische Diagnose: Enteritis follicularis des unteren Ileums. Schwellung der regionären Mesenterialdrüsen. Knötchenbildung und Vergrößerung der Leber und Milz. Lungenödem. Nephritis, seröse Exsudate im Bauchraum, den Brusthöhlen und dem Herzbeutel.

B. Histologischer Befund.

Von jedem der oben beschriebenen alterierten Organe habe ich Stücke in Müllerscher Flüssigkeit oder in Alkohol fixiert, in Zelloidin eingebettet und mit dem Mikrotom geschnitten. Die Färbung geschah mit Hämatoxylin-Eosin, van Giesonscher Färbung oder Karbolthionin. Die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes:



1. Leber (ein Stück des rechten Lappens, in dem ein Knötchen saß): Ein in dem Präparate makroskopisch bemerkbares submiliares, rundliches Knötchen lag dicht unterhalb der Glissonschen Kapsel, färbte sich blauviolett und hatte eine scharfe Begrenzung. Betrachtete man es unter dem Mikroskop, so sah man, daß es aus Rundzellenanhäufungen bestand, und, im Leberläppchen gelegen, das umgebende Lebergewebe zusammengeschoben hatte. Die Leberzellen waren dadurch strangförmig um den Krankheitsherd zusammengedrängt. In dem Knötchen selbst konnte man einen zentralen und einen peripheren Abschnitt unterscheiden. Der zentrale Abschnitt war schwach rötlich-violett und gekörnt, während man in dem peripheren Abschnitt starke Rundzelleninfiltration bemerkte. Zwischen beiden Teilen war eine hellrötlich gefärbte Zone bemerkbar. Das Zentrum bestand aus sehr wenig gefärbten rundlichen Zellkernen und ihren Trümmern. Das Protoplasma war nicht mehr deutlich. Gefäße oder Trümmer derselben konnte man nicht beobachten. Die Grundsubstanz färbte sich blaß-rötlich-violett. Das Zentrum bot ein Bild nekrotischer Veränderung. Der periphere Abschnitt bestand im wesentlichen aus einem rundlichen, mononukleären Zellenhaufen, wozu sich schlecht gefärbte Leberzellen, deren Protoplasma eine sehr undeutliche Begrenzung hatte, gesellten. An den zusammengedrängten Leberzellen der Umgebung beobachtete man starke Degenerationszeichen (siehe Tafel IV). Ferner sah man an manchen Stellen des Lebergewebes kleine Rundzellenanhäufungen in den Leberläppchen oder zwischen ihnen, das Anfangsstadium der Knötchenbildung. Die mononukleären Rundzellen lagen hier in dichten Haufen zwischen den schlecht gefärbten Leberzellen. Die Blutgefäße waren bedeutend erweitert und prall gefüllt. Die Gallengänge waren ebenfalls erweitert. Das Zentrum der Acini zeigte fettige Degeneration. Außerdem fand sich in der Glissonschen Kapsel beginnende Zellinfiltration. In dem mit Karbolthionin gefärbten Präparat bemerkte man in der zentralen oder peripheren Zone eine geringe Zahl von kleinen, schwach gefärbten Bakterienhäufchen, welche aus kurzen, mehr oder weniger deutlich ovalen Bazillen bestanden.

2. Milz (Tafel V): Die Follikel zeigten eine deutliche Hyperplasie, ebenso die Pulpazellen. Die Blutgefäße der Milz waren stark erweitert. Unter der Kapsel fanden sich Knötchen, welche unregelmäßig begrenzt waren und aus schwach gefärbten Zellenhaufen und körnigen Massen bestanden. Sie drückten die umgebenden Pulpazellen zusammen. Der zentrale Abschnitt der Knötchen war blaß violett gefärbt, er bestand aus einer geringen Menge schwach gefärbter, ovaler, blasiger Zellkerne und vielen mono- und polynukleären Zellen, sowie aus zerfallenen



Kernen. Der periphere Abschnitt zeigte reichliche Infiltration von jungen Lymphozyten. Im nekrotisch veränderten Zentrum konnte man ferner stark degenerierte Gefäßtrümmer bemerken. Hier und da sah man noch schwach gefärbte Pulpazellen. Nach Anwendung der Karbolthioninfärbung fand man in dem nekrotischen Zentrum und der Peripherie der Herde zerstreutliegend kleine Anhäufungen von Bazillen. Auch an anderen Stellen des Gewebes lagen viele kleine Bazillenhaufen, in einzelnen Leukozyten konnte man deutlich einige phagozytierte Bazillen wahrnehmen.

Unterer Abschnitt des Ileums (Tafel VI): Die Peyer schen Plaques und die solitären Follikel waren stark vergrößert und ragten über die Schleimhaut hervor. Der follikuläre Teil war schmutzig rötlich-violett gefärbt und unterschied sich ziemlich deutlich von der Muskelschicht des Darmes. Die Schleimhautschicht zeigte Koagulationsnekrose und färbte sich fast gar nicht, man sah hier und da Reste der größtenteils zerstörten Drüsen. In den Follikeln waren die Lymphkörperchen stark vermehrt, und von der Mucosa nach dem Zentrum abnehmend lagen schlecht gefärbte mononukleäre Rundzellen und Kerntrümmer, sowie koagulierte fibrinöse Massen. Es zeigte sich also das deutliche Bild der Nekrose. Im peripheren Abschnitt färbten sich die Zellkerne stärker. Die Umgebung der Knoten war bis in die Muskelschicht hinein infiltriert. In den Follikeln und besonders in deren Peripherie waren die Gefäße erweitert und hyperämisch gefüllt. Im Zentrum waren noch hyaline. degenerierte Gefäßreste übrig geblieben. Die Darmschleimhaut war sonst überall ödematös. Die Muskelschichten waren infiltriert und auch etwas degeneriert. Die Blutgefäße unter der Serosa waren prall gefüllt.

4. Wurmfortsatz: Die Schleimhaut war ödematös und die Gefäße in geringem Grade erweitert, sonst war keine auffallende Veränderung zu konstatieren.

5. Dickdarm: Im oberen Abschnitt des Colon ascendens bemerkte man Erweiterung und starke Füllung der Gefäße in der Submukosa und Subserosa, sowie eine leichte Hyperplasie der Follikel.

6. Mesenteriallymphdrüse (Taf. VII, Fig. 1): Die Lymphozyten waren bedeutend vermehrt und bestanden im wesentlichen aus kleinen mononukleären Zellen und einem Gemenge einer geringen Zahl von mononukleären blasigen und polynukleären Zellen und einer retikulären fibrinösen Masse, mit der der Lymphsinus vollgefüllt war. Das Zentrum bot das Bild der Nekrose, an die Veränderung der Follikel im Dickdarm erinnernd. Die Gefäße waren stark erweitert, besonders im peripheren

Teil; stellenweise fanden sich Blutungen. Die Bazillen lagen in zahlreichen Haufen im Zentrum der Herde und in der Peripherie.

7. Niere: Die Nierenepithelien zeigten überall trübe Schwellung und waren teilweise fettig degeneriert; man sah deutlich Stellen, an denen die Harnkanälchen mit zahlreichen desquamierten Epithelzellen gefüllt waren. Die Kapillargefäße im Interstitium waren stark erweitert und gefüllt und zeigten stellenweise leichte Zellinfiltration. An manchen Stellen des Stückes sah man schmale zylindrische oder etwas gebogene Bazillenhäufchen. Einige unter diesen hatten an beiden Seiten je eine Reihe schmaler Zellkerne, was darauf hindeutet, daß die Kapillargefäße durch Bazillen verstopft waren.

In Schnitten der Magenschleimhaut und der Lungen bemerkte man keine besonderen Veränderungen.

Resumé: Betrachtet man die Befunde der Obduktion, so findet man, daß die bezeichnendsten Veränderungen hauptsächlich in den Bauchorganen, am stärksten im Dünndarm lokalisiert sind. Der Darm zeigt vom Ileum bis zum Blinddarm hochgradige entzündliche Erscheinungen, der größte Teil der Drüsenschicht sogar Koagulationsnekrose. Die Lymphfollikel sind markig geschwollen und ragen über die Schleimhaut hervor, einige sind zusammengeflossen. Wenn auch ein Teil der Oberfläche zerstört ist und oberflächliche Geschwüre zeigt, so sind diese doch ganz verschieden von denen der Tuberkulose oder des Typhus. Auf der Serosa des Darmes bemerkt man keine Miliartuberkelbildung. Die regionären Lymphknoten des Mesenteriums sind alle knollig geschwollen und bilden große Pakete. In den Darmfollikeln und Lymphknoten kann man Vermehrung der Lymphzellen und besonders nekrotische Veränderung bzw. käsige Nekrose der Zellen bemerken. Leber, Milz und Nieren sind auch stark entzündet. Man kann bei der Milz diffuse, bei der Leber eine geringe Anzahl von mehr oder weniger scharf begrenzten Knötchen von Submiliar- bis Miliargröße bemerken.

Das Anfangsstadium des Prozesses stellen die erwähnten Rundzellenanhäufungen dar, in den späteren Stadien zeigen die nur wenig vergrößerten Knötchen in ihrem Zentrm Nekrose. Von Tuberkeln unterscheiden sich die Knötchen in folgenden Punkten:

1. Die Rundzellen sind zahlreicher, und die Epitheloidzellen fehlen fast ganz.

2. Das Zentrum zeigt rasch fortschreitende Nekrose.

3. Der nekrotisch degenerierte Teil besteht aus Zelltrümmern und stark veränderten Gewebsresten; er ist keine strukturlose Masse.



4. An keiner Stelle des veränderten Gewebes findet man Riesenzellen.

5. Nirgends finden sich Tuberkelbazillen.

Nach den oben erwähnten Veränderungen kann man wohl vermuten, daß der Sitz des primären Herdes der Darm, besonders die Ileocöcalgegend, gewesen ist, und die Erkrankung sich von dort aus durch die Lymphwege ziemlich rasch im ganzen Körper verbreitet hat. Alle Befunde zeigen das Bild einer bakteriellen Infektion und aus allem geht hervor, daß das charakteristische Zeichen der Krankheit die akute Nekrose der befallenen Gewebe ist. Die Bazillenhaufen haben wichtige Aufschlüsse über die ursächlichen Beziehungen der Krankheit gegeben.

Von den klinischen Symptomen sind in erster Linie Magendarmerscheinungen zu nennen, die Auftreibung und Spannung des Bauches, Druckschmerz unterhalb des Nabels und leichter Druckschmerz und Gurren in der Ileocöcalgegend. Wenn diese Symptome zunächst den Verdacht auf eine Perityphlitis erregten, so wurde doch andererseits spontaner Schmerz und starker Druckschmerz in der Ileocöcalgegend vermißt. Was den Stuhlgang anbetrifft, so zeigte sich anfangs Neigung zu Verstopfung, später entleerte der Patient diarrhöischen oder weichen Stuhl. Daß man in der Ileocöcalgegend keinen Tumor fühlen konnte, hatte seinen Grund vornehmlich in der starken Auftreibung des Bauches. Jedenfalls konnte man nach den klinischen Symptomen nicht vermuten, daß im Darm so große Veränderungen stattgefunden hatten. Die Veränderungen der Leber stimmen mit den klinischen Beobachtungen überein. Der Ikterus dürfte seine Ursache in der Gallenstauung haben, welche durch die akute Entzündung der Leber hervorgerufen war. Daß man den Milztumor nicht fühlen konnte, muß man auf seine weiche Konsistenz und die Tympanitis des Bauches zurückführen. Die Veränderung der Nieren war schon an dem eiweißhaltigen Urin erkannt worden. Am Herzen konnte man nur eine Verbreiterung und leichtes Hydroperikard konstatieren. Der Herzmuskel und der Herzklappenapparat aber, sowie das Endokard zeigten keine Veränderungen. Die Todesursache müßte hiernach in der Störung der Herzfunktion durch die Grundkrankheit gesucht werden.

III. Die bakteriologische Untersuchung.

Wie oben erwähnt, habe ich aus dem Blut und der Perikardialflüssigkeit des Kranken Reinkulturen eines Bacillus gezüchtet, und in Ausstrichpräparaten des Blutes, sowie in den Gewebeschnitten dieselben Bazillen gefunden. Bei der Obduktion habe ich auch mit der Platinnadel tief



durch die Schnittfläche der Mesenterialdrüse, die käsige Nekrose zeigte, gestochen und den Bacillus zu züchten versucht; aber die Isolierung des Bacillus gelang des üppigen Wachstums anderer Bakterien wegen nicht. Die oben erwähnten, aus dem Blut und der Perikardialflüssigkeit gezüchteten Bazillen hatten folgende Eigenschaften:

1. Form, Beweglichkeit und Färbbarkeit. (Taf. VII, Fig. 2.)

Form: Die Gestalt der Bazillen ist ungleichmäßig und ihre Größe verschieden je nach der Art des Nährbodens und dem Alter der Kultur. Nach 24 Stunden bilden sie auf Blut- oder Serumagaroberfläche meistens mittelgroße Stäbchen (Länge 0·6 bis 1·2 ^{m}; Breite 0·3 bis 0·5 ^{m}), während sie auf gewöhnlichem Agar viel kleiner sind (Länge 0·5^{m}, Breite 0·3^{m}) und mehr wie Kokken aussehen. Ihre Enden sind stumpf. Mit Vorliebe hängen 2 bis 4 Individuen zusammen. Kapsel- und Sporenbildung sind nicht bemerkbar. In Bouillonkultur bildet der Bacillus kürzere oder längere Ketten; die längsten Ketten bestehen aus 15 und mehr Individuen; unter diesen gibt es aber auch nicht wenige paarweise, wie Diplokokken verbundene Individuen. Bei der Untersuchung von hängenden Tropfen sieht man verschieden lange Ketten; unter diesen gibt es aus kokkenähnlichen Bakterien zusammengesetzte rosenkranzartige Formen, in deren Mitte die Bazillen größer als an den Enden sind.

Beweglichkeit: Der Bacillus hat keine eigene Bewegung. Die mittelgroßen Bazillen zeigen eine träge Molekularbewegung, dagegen oszillieren die kleinen, kokkenähnlichen Gebilde ziemlich lebhaft. Durch Geißelfärbung nach Zettnow und Löffler waren keine Geißeln nachzuweisen.

Färbbarkeit: Der Bacillus wird durch Anilinfarbstoffe gefärbt, am besten durch Karbolfuchsin und Löfflersches Methylenblau. Er besitzt keine Festigkeit gegen Säure und Alkohol. Beide Pole des Bacillus färben sich gewöhnlich etwas stärker als das Mittelstück, das sich manchmal fast gar nicht färbt. Die Bazillen im Gewebe färben sich nur schwach, dabei sind beide Enden ziemlich gut gefärbt. Nach dem Gramschen Verfahren (Modifikationsmethoden nach Günther, Wassermann und Kolle, sowie Lingelsheim) entfärbt sich der Bacillus.

2. Kulturelles Verhalten.

Der Bacillus wächst bei Zimmertemperatur, am günstigsten aber im Brutofen bei 37° C. Auf der Oberfläche des Nährbodens entwickelt er sich sehr üppig, auch in der Tiefe kann er gedeihen; er gehört also zu den fakultativen Anaeroben.



Gelatineplattenkultur: Bei Zimmertemperatur zeigt er nach 48 Stunden sehr feine, kugelige, durchsichtige, grauweiße Kolonien. Nach mehreren Tagen erreichen diese eine bestimmte Größe (die oberflächlichen Kolonien erlangen Stecknadelkopfgröße) und bekommen einen etwas bräunlichgelben Ton. Untersucht man unter dem Mikroskop mit schwacher Vergrößerung, so zeigen die oberflächlichen Kolonien einer 48 stündigen Kultur eine wassertropfenartige, rundliche Form und einen regelmäßigen Saum. Nach Verlauf von einigen Tagen bekommen sie feine Körnelung und eine schwach gelblichbraune Farbe. Das Zentrum hebt sich deutlich ab und ist dunkler gefärbt. Eine Verflüssigung des Nährbodens um die Kolonien tritt nicht ein. Die tief in dem Nährboden liegenden Kolonien sind kugelig oder linsenförmig. Die Bakterien erzeugen keinen Geruch auf dem Nährboden und keine Kristallbildung um die Kolonien herum.

Gelatinestichkultur: Die Kultur längs des Stichkanals wächst schleierartig. Die Entwicklung ist an der Impfstelle am stärksten und bildet eine grauweiße Auflagerung. An den Seiten des Stichkanals wachsen manchmal zarte, kurze Stacheln aus. Es tritt keine Verflüssigung auf und ebenso kein Geruch.

Agarplatten: Nach 24 Stunden im Brutofen entsteht eine feine, rundliche, durchsichtige, wassertropfenartige Kolonie; nach 48 Stunden vergrößert sich diese bis zu Stecknadelkopfgröße und nimmt einen schwach gelblichbraunen Ton an. Bei mikroskopischer Vergrößerung zeigt die Kolonie einen feinkörnigen Bau, die Ränder zeigen sich etwas grobgewellt. Das Zentrum tritt über die Oberfläche hervor. Die in der Tiefe des Nährbodens liegenden Kolonien haben eine rundliche oder linsenförmige Gestalt. Auch die Agarkultur entwickelt keinen Geruch.

Agarstich: An der Impfstelle sind die Bazillen üppig entwickelt; längs des Stichkanals wächst die Kultur fadenförmig und mit grauweißer Farbe.

Schrägagar: Die Bakterien wachsen sehr gut auf schwachalkalischem Agar und wuchern seitlich über den Impfstich hinaus. Bei Übertragung größerer Mengen bilden sich ziemlich dicke, schwach gelblichweiße Beläge von fadenziehender Konsistenz. Je älter die Kultur ist, desto stärker wird ihre schleimige Beschaffenheit.

Auf Glyzerinagar wächst der Bacillus ziemlich schnell; die Kultur hat eine weißlichgraue Farbe.

Bouillon: Nach 24 Stunden zeigt sie eine leichte Trübung, und es bilden sich ziemlich reichliche, flockige Niederschläge. Nach einigen Tagen bildet sich eine dünne, faltige Kahmhaut.

4prozent. Glyzerin-Bouillon: Es bilden sich reichlichere Niederschläge und eine dickere Membran als in gewöhnlicher Bouillon. Die Flüssigkeit klärt sich auch später nicht ganz.

Peptonlösung: In Peptonlösung rufen die Bazillen eine gleichmäßige leichte Trübung hervor und erzeugen einen geringen Bodensatz. Keine Indolbildung.

Bei der Untersuchung der Indolreaktion habe ich Wittesches, Gehesches Pepton gebraucht und 1 bis 2 wöchige Kulturen geprüft. Bei dem Versuch setzte ich vorschriftsmäßig frisch bereitete Lösung von salpetrigsaurem Kali der Kulturflüssigkeit zu, und darauf träufelte ich eine verhältnismäßig große Menge konz. Schwefelsäure hinein. Es trat deutlich eine rote Färbung ein; doch geht die Farbe nicht in Amylalkohol, der der Flüssigkeit hinzugefügt wird, über und löst sich auch nicht in absolutem Alkohol. Läßt man die Flüssigkeit stehen, so bleicht sie etwas.

Milch: In diesem Medium entwickelt sich der Bacillus gut und bringt keine Gerinnung hervor.

Lackmusmolke: Die Lackmusmolke wird leicht getrübt und färbt sich nach 2 Tagen deutlich blau.

Kartoffel: Das Wachstum auf der Kartoffel ist im allgemeinen schlecht, ist aber je nach der Reaktion der Kartoffel verschieden stark. Auf schwach sauer reagierender Kartoffel kann man kaum eine Entwicklung wahrnehmen; sie macht sich nur durch ein Feuchtwerden der Oberfläche bemerkbar. Auf der alkalisch reagierenden bemerkt man jedoch nach einigen Tagen allmählich weißlichgraue Beläge. Bei guter Entwicklung zeigt der Belag einen schwach gelblichen Ton und eine etwas schleimige Beschaffenheit.

1prozentiger Traubenzucker-Agar in hoher Schicht: Längs des Stichkanals wächst die Kultur fadenförmig; sie zeigt keine Gasbildung.

Löfflersches erstarrtes Serumagar: Auf diesem Nährboden wächst der Bacillus gut, und die Kolonien zeigen eine leicht gelblichbraune Farbe. Es findet keine Verflüssigung des Nährbodens statt (also keine Peptonisierung).

Pferdeblutagar: Das Wachstum ist sehr gut, zuerst entsteht eine durchscheinende opaleszierende Kolonie, wie ich oben erwähnt habe, später ein weißlichgrauer Belag. Hämolyse tritt dabei nicht auf.

Auf einem Nährboden also, der genuines Eiweiß enthält, wächst der Bacillus üppig.

Die Einwirkung gegenüber verschiedenen Kohlehydrat-Lackmusnährböden ist veranschaulicht in folgender Tabelle:



Resultat	Dextrose	Maltose	Lävulose	Saccharose	Laktose
Am 2. Tage	rot	rot	rot	violett	blau
Am 10. Tage	„	„	„	blau	„

Resultat	Galaktose	Dextrin	Mannit	Inulin	Dulzit
Am 2. Tage	rot	violett	rot	blau	blau
Am 10. Tage	„	blau	„	„	„

Bemerkung: Zu den Versuchen benutzte ich eine 2 proz., mit Lackmuslösung gefärbte Peptonlösung, zu der ich das Kohlehydrat im Verhältnis von 1·5:100 fügte.

Die Bazillen spalteten also Dextrose, Maltose, Lävulose, Mannit, aber nicht Saccharose, Dextrin, Laktose, Dulzit, bei deren Gegenwart vielmehr Alkalibildung auftrat.

Resumé: Die Bakterien wachsen zu mittelgroßen oder kokkenförmigen Stäbchen aus, haben keine eigene Bewegung, aber eine ziemlich lebhafte molekulare Bewegung. Mit Vorliebe legen sich zwei Individuen aneinander, und in flüssigen Nährböden bilden sich lange Ketten. Nach der Gramschen Färbung färben sich die Bazillen nicht, durch Anilinfarbstoffe aber kann man sie gut färben. Sie zeigen dabei ausgesprochene Polfärbung und besitzen weder Säure- noch Alkoholfestigkeit. Wie die Gruppe der fakultativen Anaeroben wachsen sie besonders gut bei Luftzufuhr, auch bei Zimmertemperatur. Auf Agaroberfläche entsteht eine durchscheinende, rundliche Kolonie, später nimmt diese einen schwach gelblichbräunlichen Ton an. Die Beläge haben etwas fadenziehende Eigenschaft. Gelatine wird nicht verflüssigt, Milch nicht koaguliert. Auf der Kartoffel wachsen die Bazillen kümmerlich. Es tritt weder Gas- noch Indolbildung auf. Traubenzucker und Mannit werden gespalten, Milchzucker dagegen nicht.

3. Die Widerstandsfähigkeit gegen physikalische und chemische Einwirkungen.

A. Gegen Sonnenlicht und Trockenheit.

Nachdem ich die Bazillenkultur auf einem sterilen Deckglase möglichst gleichmäßig ausgestrichen und ein wenig getrocknet hatte, setzte ich sie direktem Sonnenlichte und indirektem Lichte (Zimmerlicht) aus; andere Gläser trocknete ich im Exsikkator und prüfte dann ihre Lebensfähigkeit. Es zeigte sich, daß die Bazillen bei Einwirkung von direktem Sonnenlicht nach einer halben Stunde, bei Zimmerlicht nach 8 Stunden, im Exsikkator nach 5 Stunden ihre Entwicklungfähigkeit ganz eingebüßt hatten, aber im dunklen Zimmer bis 20 Stunden ihre Lebenskraft behielten.



B. Gegen Hitze.

Durch Erhitzung auf 60° C wird der Bacillus nach 30 Minuten sicher abgetötet.

C. Gegen Karbolsäure, Sublimat und Alkohol.

Die Bazillen werden in 1 prozentiger Karbolsäure nach 5 Minuten, in 2 prozentiger Karbolsäure nach 2 Minuten, in 2- oder 1 prozentiger Sublimatlösung und in 40 proz. Alkohol fast augenblicklich abgetötet.

IV. Tierversuche.

Mit den aus dem Blut des Kranken isolierten Bazillen habe ich an folgenden acht Tierarten: Meerschweinchen, Kaninchen, Maus, Ratte, Huhn, Taube, Katze und kleinen Hündchen Infektionsversuche ausgeführt, indem ich die Bazillen, welche auf gewöhnlichem Agar oder Pferdeblutagar 24 Stunden oder in Bouillon 48 Stunden lang im Brutofen gezüchtet waren, subkutan und intraperitoneal einspritzte oder auch verfütterte. Ich werde über die Resultate der Reihe nach berichten.

1. Subkutane Impfung bei Meerschweinchen.

Nr.	Geschlecht	Körpergewicht	Die subkutan eingespritzte Dosis	Resultat
5	♀	400 grm	Gewöhnl. Agarkultur 1 Öse	14 Tage nach der Impfung tot
9	♂	400 „	desgl. 2 Ösen	11 „ „ „
3	♂	290 „	Blutagarkultur 1 Öse	8 „ „ „
6	♀	280 „	Bouillonkultur 1 ccm	13 „ „ „

Die Sektion des Meerschweinchens Nr. 5 ergab: Die Impfstelle am Bauch ist etwa in der Größe eines Zweimarkstückes gerötet und flach angeschwollen, sowie stark induriert und mit dem umgebenden Gewebe ziemlich fest verwachsen. (Sie sieht wie narbig aus.) Auf der Schnittfläche zeigt sich das Zentrum gelblichweiß, und ein Teil desselben ist elastisch hart; ein anderer besteht aus eitrigem, nekrotischem Gewebe und ist von blutgefäßreichem, fibrösem Gewebe umgeben. Einige Inguinaldrüsen sind bis zu Erbsengröße angeschwollen. Die Bauchhöhle enthält reichliche Mengen von gelbem, durchsichtigem Exsudat. Das Peritoneum ist getrübt, und darauf sind unzählige untersubmiliargroße, weißlichgraue Knötchen entwickelt. Das Netz wird auch von zahlreichen, äußerst kleinen, grauweißen und etwas größeren gelblichweißen Knötchen durchsetzt und ist nach oben aufgerollt, so daß es wie ein Strang erscheint. Die Leber ist vergrößert und blutreich.



Auf der Oberfläche und Schnittfläche sieht man sehr zahlreiche Knötchen, welche Untersubmiliar- bis Grieskorngröße erreichen oder noch größer werden. Die tiefliegenden Knötchen sehen rosarot aus, weswegen sie durch das Leberparenchym durchschimmern. Das Lebergewebe ist leicht zerreißbar und man kann einzelne Knötchen herausheben. Die Gallenblase ist mittelmäßig gefüllt, sie enthält bräunlichgrüne Galle. Die Milz ist bedeutend vergrößert und bräunlichrot, weich und bröcklig. Auf der Oberfläche und der Schnittfläche befinden sich sehr reichliche Knötchen, welche in Farbe und Größe denen in der Leber gleichen.

Ein Teil des Dünndarms ist leicht verwachsen. Die Follikel sind im unteren Teile des Ileums, im Blinddarm, sowie im oberen Teil des Dickdarmes geschwollen und treten über die Oberfläche der Schleimhaut hervor. Letztere ist ödematös. Die Mesenterialdrüsen sind reiskorn- bis erbsengroß angeschwollen, und an verschiedenen Stellen zeigen sich käsige Herde. Beide Nieren sind etwas vergrößert. Die Schnittfläche ist getrübt und blutreich, besonders in der Rindenschicht sind die Kapillargefäße stark gefüllt. Man sieht keine Knötchenbildung. Die Nebenniere zeigt ein rötlichgelbes Aussehen. Die Schnittfläche ist blutreich, und in der Marksubstanz bemerkt man hämorrhagische Herde. Der Harnleiter, die Tuben und der Uterus sind stark injiziert und ödematös. Die Harnblase ist mit getrübtem Harn gefüllt. Der Magen ist etwas kollabiert, und an einer Stelle mit der Leber leicht verwachsen.

Die Brusthöhle und das Perikardium enthalten kleine Mengen Exsudatflüssigkeit. Das Herz ist etwas dilatiert und schlaff. Die rechte Vorkammer und Kammer sind mit halbflüssigen Blutkoagulis gefüllt. Die unteren Lappen beider Lungen sind hypostatisch pneumonisch, zeigen aber keine Knötchenbildung.

Sektion des Meerschweinchens Nr. 9: Beide Leistendrüsen sind erbsengroß angeschwollen. Die Knötchenbildung in den Bauchorganen ist fast ebenso deutlich wie oben. Die Follikel in der Blinddarmgegend sind leicht angeschwollen. Hoden und Nebenhoden sind hyperämisch und fast von Normalgröße. Man bemerkt in ihnen weder Knötchenbildung noch käsige Veränderung.

Sektion des Meerschweinchens Nr. 3: Auffallend starke Knötchenbildung in den Bauchorganen, besonders in Milz und Leber. Die Anschwellung in den Darmfollikeln ist nicht deutlich. In dem oberen und unteren Lappen der rechten Lunge bemerkt man mehrere submiliare, rundliche, grauweiße Knötchen und einige gelbweiße Knötchen von verschiedener Größe, deren Umgebung hart infiltriert ist und eine tiefbraune Farbe zeigt.

Sektion des Meerschweinchens Nr. 6: Die Impfstelle an der Seite des Thorax ist entzündlich gerötet, geschwollen und narbig induriert, wie bei Nr. 5. Die Bauchhöhle enthält ein gelblich-rotes Exsudat. Leber und Milz sind mit sehr zahlreichen Knötchen durchsetzt und zeigen ein sehr charakteristisches Aussehen. Beide Nebennieren sind deutlich hyperämisch und angeschwollen, und darauf befinden sich einige Knötchen. In den Nieren finden sich keine Knötchen. Die Darmfollikel und ebenso die Mesenterialdrüsen sind leicht geschwollen, die letzteren erreichen Erbsengröße, auf einigen sitzen äußerst kleine Knötchen. Auch einige Axillarlymphdrüsen



auf der rechten Seite sind bis zu Erbsengröße geschwollen und auf ihnen finden sich sehr kleine Knötchen. Die Brusthöhle enthält eine kleine Menge von blutigem Exsudat. Im Perikardium findet sich ebenfalls eine kleine Menge Exsudat. Auf der vorderen und besonders auf der hinteren Fläche beider Lungen sind submiliare, grauweiße, mit einem roten Hof umgebene Knötchen zerstreut. Der untere Lappen der rechten Lunge ist pneumonisch infiltriert. Auf der Schnittfläche bemerkt man Knötchen, besonders reichlich nahe dem Pleuraüberzug. Das die Knötchen umgebende Lungengewebe ist dunkelbraun und hart infiltriert.

2. Intraperitoneale Injektion bei Meerschweinchen.

Nr.	Geschlecht	Körpergewicht	Eingespritzte Dosis	Resultat
1	♂	260 grm	Blutagarkultur 1 Öse	3. Tag nach Injektion tot
2	♂	260 „	Gewöhnl. Agarkultur 1 Öse	4. „ „ „ „
8	♂	300 „	desgl.	5. „ „ „ „
12	♀	400 „	Bouillonkultur 1 ccm	3. „ „ „ „

Sektion des Meerschweinchens Nr. 1: Die Einstichstelle ist in der Größe eines Einmarkstückes gerötet und angeschwollen. Auf dem Durchschnitt zeigt sich das Unterhautzellgewebe in der Brust- und Bauchgegend hochgradig ödematös und stark hyperämisch. Die Bauchhöhle enthält reichliche Mengen von gelblich-rotem Exsudat, und auf der Darmserosa und Leber sind fibrinöse Beläge vorhanden. Das Netz ist nach oben zusammengerollt. Auf ihm befinden sich an manchen Stellen käsig-eiterige Knötchen. Die Schleimhaut des Magens und Darmes ist ödematös und hyperämisch. Die Schwellung der Follikel ist unbedeutend. Die Mesenterialdrüsen sind leicht geschwollen. Die Leber ist vergrößert und sieht wie eine Muskatnußleber aus. Ihre Konsistenz ist weich und bröcklig, die Schnittfläche ist sehr blutreich. Es ist keine Knötchenbildung bemerkbar. Die Milz ist auch vergrößert, ihre Konsistenz weich; es sind keine Knötchen vorhanden.

Die Nieren sind etwas vergrößert und gespannt. Die Schnittfläche ist blutreich und die Rindenschicht getrübt. Die Harnleiter sind ödematös und die Blutgefäße stark gefüllt und dilatiert. Die Nebennieren zeigen auch entzündliche Erscheinungen.

Die Hoden und Nebenhoden zeigen keine Vergrößerung und keine Knötchenbildung. Die Harnblase ist mit getrübtem Harn stark gefüllt. In der Brusthöhle, sowie im Perikardialraum befindet sich eine kleine Menge rötlicher klarer Flüssigkeit. Die Lungen sind blutreich und ödematös.

Das Herz ist etwas dilatiert und der Herzmuskel schlaff.

Sektion des Meerschweinchens Nr. 2: Die Befunde sind fast gleich denen bei Nr. 1.

Sektion des Meerschweinchens Nr. 8: Die Einstichstelle ist stark entzündlich geschwollen und hier die Bauchwand mit dem Darm leicht verwachsen. In der Bauchhöhle sind reichlich Exsudat und fibrinöse Beläge



vorhanden. Die Leber und Milz sind vergrößert und auf ihnen sehr kleine Knötchen bemerkbar. Die Darmfollikel und Mesenterialdrüsen sind auch geschwollen.

Sektion des Meerschweinchens Nr. 12: Die Befunde sind fast dieselben wie die bei Nr. 1. Leber und Milz zeigen keine Knötchenbildung.

3. Fütterungsversuch bei Meerschweinchen.

Die Infektion habe ich folgendermaßen ausgeführt: Die Versuchstiere blieben einige Zeit nüchtern. Die Bazillen wurden in die zur Fütterung verwendeten „Tofukasu“ (Rückstand beim Pressen von Erbsen) gemischt und so den Tieren gereicht. Als erste Dosis habe ich den Rasen von 1 Schräg- oder Blutagarkultur oder 10 ccm Bouillonkultur verfüttert. Allmählich verstärkte ich die Dosis bis zu 3 Schrägagar-, bzw. 2 Bouillonkulturen. Die Fütterungen fanden in Zwischenräumen von 8 bis 10 Tagen statt.

Nr.	Geschlecht	Körpergewicht	Verabreichte Bazillendosis	Resultat	Bemerkungen
7	♀	300 grm	1 Blutagarkultur 2 gewöhnliche Agarkulturen	nicht erkrankt	nach 15 Tagen getötet
11	♂	410 „	1 Agarkultur 1 Blutagarkultur 2 Agarkulturen	„	nach 4 Wochen getötet
13	♂	280 „	2 Blutagarkulturen	nach 15 Tagen tot	
14	♂	300 „	2 gewöhnliche Agarkulturen 3 Agarkulturen	nach 20 Tagen tot	
15	♂	350 „	1 Bouillonkultur 2 Blutagarkulturen 1 Bouillonkultur	nicht erkrankt	nach 5 Wochen getötet
16	♀	300 „	2 Bouillonkulturen 2 „	nach 20 Tagen tot	

Sektion der Meerschweinchen Nr. 7, 11, 15: Die Eingeweide zeigen keine bemerkenswerten Veränderungen.

Sektion des Meerschweinchens Nr. 13 (nach 2 Tagen seziert): Die Bauchorgane sind bereits in Fäulnis übergegangen, der Darm ist von den Gasen aufgebläht. Leber und Milz sind vergrößert und von zahlreichen gelblichweißen Knötchen durchsetzt. Die Follikel im unteren Abschnitt des Ileums und des Blinddarms sind geschwollen, ebenso die Mesenterialdrüsen. Die Befunde in der Niere und Nebenniere sind nicht deutlich wegen der Fäulnis. Lunge und Herz, sowie die Urogenitalorgane zeigen keine Veränderungen.



Sektion des Meerschweinchens Nr. 14: Die Bauchhöhle enthält eine kleine Menge gelblicher Exsudatflüssigkeit. Die Darmfollikel und ebenso die Mesenterialdrüsen sind leicht geschwollen. Leber und Milz sind vergrößert, und auf ihnen findet sich eine geringe Zahl von Knötchen zerstreut. Die Nieren und Nebennieren sind blutreich, die Harnblase ist mit getrübtem Harn gefüllt. Die Pleuraüberzüge der Lungen zeigen eine hochgradige Entzündung und sind miteinander, außerdem auch teilweise mit dem Zwerchfell verwachsen, so daß ihre Ablösung schwierig ist. An einigen Stellen bemerkt man zwischen beiden Blättern der Pleura ein hämorrhagisches Exsudat. Der Mittel- und beide Unterlappen, besonders auffallend der der rechten Lunge, zeigen käsig veränderte Stellen. Die pathologischen Herde haben ein gelblichweißes Aussehen, und ihre Umgebung ist stark infiltriert. Die Herde selbst zeigen bald submiliare, bald diffuse unregelmäßige größere Knötchen, welche elastisch hart und beim Schneiden etwas resistent sind. Die Peribronchialdrüsen sind leicht geschwollen. Das Perikard enthält eine gelbliche, klare Flüssigkeit. Das Herz ist dilatiert und schlaff.

Sektion des Meerschweinchens Nr. 16: Der Darm ist injiziert, zeigt aber keine Schwellung der Follikel. Die Mesenterialdrüsen sind leicht geschwollen, Leber und Milz etwas vergrößert, und auf ihrer Oberfläche bemerkt man eine kleine Zahl von submiliaren Knötchen. Niere und Nebenniere zeigen nichts Besonderes. Die Lunge ist hypostatisch-pneumonisch. An einigen Stellen des mittleren und beider unteren Lappen finden sich viele grauweiße Knötchen; das Gewebe in ihrer Umgebung ist infiltriert. Die Schnittfläche ist blutreich. Die meisten Knötchen liegen dicht unterhalb des Pleuraüberzuges.

4. Subkutane Injektion bei Kaninchen.

Nr.	Geschlecht	Körpergewicht	Dosis	Resultat
2	♂	1800 grm	gewöhnliche Agarkultur 3 Ösen, später Blutagarkultur 4 Ösen	nicht erkrankt
4	♀	2000 „	gewöhnliche Agarkultur 4 Ösen	15 Tage nach der Impfung tot

Kaninchen Nr. 2: Zuerst habe ich Agarkultur unter die Bauchhaut eingespritzt. Die Stelle ist in der Größe eines Zweimarkstückes gerötet, geschwollen und verhärtet. Beim Betasten schien das Tier Schmerz zu fühlen. Die Körpertemperatur stieg höher, und das Gewicht nahm infolge Appetitmangels ab. Später verkleinerte sich die Induration am Bauche allmählich. Nach 2 Wochen wurde das Tier ganz munter und fraß gut. Dann habe ich die Injektion mit Blutagarkultur wiederholt. Es zeigten sich fast dieselben Erscheinungen. Die harte Infiltration an der Impfstelle schwoll mit der Zeit ab. 2 Wochen danach tötete ich das Tier unter Chloroformnarkose und sezierte es. Außer einer geringen Vergrößerung der Leber bemerkte ich nichts Anormales. Es zeigte sich keine Knötchenbildung in den Brust- und Bauchorganen.



Sektion des Kaninchens Nr. 4: Die Befunde zeigten Ähnlichkeit mit den Veränderungen, welche ich an Meerschweinchen bei subkutanen oder intraperitonealen Impfungen gesehen hatte. Die Impfstelle war geschwollen und induriert. Die Bauchhöhle enthielt rötlichgelbes Exsudat. Das Darmrohr war injiziert, die Schleimhaut ödematös, und die Follikel leicht geschwollen, ebenso waren die Mesenterialdrüsen vergrößert. Leber und Milz waren bedeutend vergrößert. Auf der Oberfläche und der Schnittfläche sah man zahlreiche Knötchen von der Größe eines Reiskornes bis Submiliargröße. Die Nieren und Nebennieren waren etwas geschwollen und hyperämisch. Herz und Lunge zeigten keine auffallenden Veränderungen.

5. Intraperitoneale Einspritzung bei Kaninchen.

Nr.	Geschlecht	Körpergewicht	Dosis	Resultat
1	♂	1930 grm	Blutagarkultur 2 Ösen	11 Tage nach der Impfung tot
6	♀	2020 „	gewöhnliche Agarkultur 3 Ösen	7 Tage nach der Impfung tot

Sektion der Kaninchen Nr. 1 und 6. Die anatomischen Veränderungen sind fast dieselben wie die bei dem Kaninchen Nr. 4. Bei dem Kaninchen Nr. 1 verbreitet sich die Entzündung von dem Unterhautgewebe bis zum Peritoneum. Ein Teil der Bauchwand ist mit dem Darmrohr verwachsen. In der Bauchhöhle finden sich eine mäßige Menge von gelblichrotem Exsudat und fibrinöse Niederschläge. Die Milz ist auffallend vergrößert und von zahlreichen, sehr kleinen Knötchen durchsetzt. Das Netz ist nach oben aufgerollt und liegt als Strang unterhalb des Magens. Auf dem Netz bemerkt man zahlreiche Knötchen. Die Genitalorgane zeigen keine besonderen Veränderungen. Auf den Nieren und Nebennieren sieht man makroskopisch keine Knötchenbildung.

Bei dem Kaninchen Nr. 6 ist die Knötchenbildung in der Leber und Milz geringer als bei Nr. 1; aber die Milz ist außerordentlich stark vergrößert.

6. Fütterungsversuche bei Kaninchen.

Kaninchen Nr. 3. Körpergewicht 1920 grm. ♂. Die Fütterungsversuche habe ich in gleicher Weise wie bei den Meerschweinchen ausgeführt. In der ersten Woche fütterte ich sie mit zwei Blutagarkulturen. Ich wechselte später mit gewöhnlichen Agar- und Bouillonkulturen ab, verwendete aber jedesmal eine größere Dosis, so daß ich beim vierten Mal vier Agarkulturen gab. Trotz sorgfältigster Beobachtung konnte ich am Kaninchen keine besonderen Veränderungen bezüglich des Körpergewichts und der Körpertemperatur feststellen; es machte auch in seinem Verhalten nicht im geringsten den Eindruck eines kranken Tieres. In der



6. Woche habe ich es getötet und seziert. In den inneren Organen bemerkte ich keine Veränderungen, nur die Milz war etwas vergrößert.

Kaninchen Nr. 8. Körpergewicht 2200 grm. ♂. Fütterung wie oben beschrieben. Auch dieses Tier zeigte äußerlich keine Krankheitssymptome. In der 7. Woche habe ich es schließlich unter Chloroformnarkose seziert. In den verschiedenen Organen zeigte sich keine Knötchenbildung. Der Versuch hatte also ein fast völlig negatives Resultat.

7. Die subkutane Impfung bei der Maus.

Nr.	Gewicht	Dosis	Resultat
1	14 grm	gewöhnliche Agarkultur 0·5 mg	nach 7 Tagen tot
3	15 „	desgl.	nach 9 Tagen tot
6	13 „	Blutagarkultur 0·5 mg	nach 4 Tagen tot

Sektion der Mäuse Nr. 1 und 3: Die Impfstelle an der Bauchwand ist mehr oder weniger gerötet und etwas induriert. Die Bauchhöhle enthält kleine Mengen gelblichen klaren Exsudats. Peritoneum und Darmserosa sind injiziert. Die Schleimhaut ist ödematös, aber es hat keine Vergrößerung der Follikel stattgefunden. Die Mesenteriallymphdrüsen sind leicht geschwollen. Die Leber und auch die Milz sind vergrößert, und auf ihrer Oberfläche zerstreut findet sich eine geringe Zahl von grauweißen Knötchen. Die Schnittfläche dieser Organe ist blutreich, und an einigen Stellen bemerkt man auch im Innern der Organe Knötchen. Die Nieren sind ebenfalls blutreich. Die Lungen sind hypostatisch; aber es sind keine Knötchen bemerkbar. Das Herz ist etwas dilatiert.

Sektion der Maus Nr. 6: Die Impfstelle an der Bauchwand ist entzündet. In der Bauchhöhle finden sich reichliche Mengen von Exsudat. Leber und Milz sind vergrößert; doch ist keine Knötchenbildung vorhanden. Im übrigen derselbe Befund wie oben.

8. Die intraperitoneale Impfung bei der Maus.

Nr.	Gewicht	Dosis	Resultat
2	15 grm	gewöhnliche Agarkultur 0·5 mg	nach 4 Tagen tot
4	13 „	gewöhnliche Agarkultur 1·0 mg	nach 1 Tag tot
5	16 „	Blutagarkultur 0·5 mg	nach 5 Tagen tot

Sektion der Mäuse Nr. 2, 4 und 5: In der Bauchhöhle findet sich bei allen Mäusen reichliches Exsudat. Leber und Milz sind vergrößert. Pleurahöhle und Perikard enthalten geringe Mengen Exsudat. Die Lungen zeigen Stauungserscheinungen. An keiner Stelle irgend eines Organes ist Bildung von Knötchen festzustellen.



9. Die subkutane und intraperitoneale Einspritzung bei Hühnern.

Nr.	Geschlecht	Körpergewicht	Impfweise	Dosis	Resultat	Bemerkungen
1	♂	1065 grm	intraperitoneal	Blutagarkultur 3 mg	nach 5 Tagen tot	
2	♀	1100 „	subkutan	desgl. 3 mg	nicht erkrankt	nach 2 Wochen getötet
3	♀	1212 „	subkutan	Agarkultur 5 mg		nach 20 Tagen 3 mg Agarkultur intraperitoneal eingespritzt, danach in 6 Tagen gestorben

Sektion des Huhns Nr. 1: Die Impfstelle zeigt keine entzündlichen Erscheinungen. In der Bauchhöhle findet sich kein Exsudat. Auf der Oberfläche der Leber sieht man gelblich-weiße fibrinöse Beläge. Die Leber ist geschwollen und blutreich, zeigt aber keine Knötchenbildung. Die Milz ist auffallend vergrößert, und die Kapsel prall gespannt und leicht zerreißbar. Beim Schneiden tritt die Pulpa etwas heraus. Man bemerkt keine Knötchenbildung. Die Darmschleimhaut ist injiziert und ödematös. Die Nieren sind ebenfalls geschwollen und blutreich. Die Lunge zeigt keine Veränderung, außer Hyperämie. Im Herzbeutel ist eine kleine Menge Exsudat enthalten. Das Herz ist dilatiert und schlaff.

Sektion des Huhns Nr. 2: Die Impfstelle am Bauch zeigt keine Veränderungen, ebenso sind in den Bauch- und Brustorganen keine besonderen Erscheinungen bemerkbar.

Sektion des Huhns Nr. 3: Zuerst habe ich die subkutane Injektion wie bei Nr. 1 vorgenommen. Es zeigte sich keine Wirkung. 20 Tage danach habe ich die Bazillen in die Bauchhöhle eingespritzt, worauf das Tier in 6 Tagen zugrunde ging. Der Sektionsbefund entspricht dem bei Nr. 1, nirgends sah ich Knötchenbildung.

10. Die subkutane und intraperitoneale Einspritzung bei der Taube.

Die Resultate sind fast gleich denen beim Huhn.

Nr.	Geschlecht	Körpergewicht	Impfung	Dosis	Resultat	Bemerkungen
1	♂	252 grm	intraperitoneal	Blutagarkultur 2 mg	nach 4 Tagen tot	
2	♀	285 „	subkutan	desgl. 2 mg	nicht erkrankt	2 Wochen nach der Impfung getötet
3	♂	265 „	subkutan	Agarkultur 3 mg	desgl.	desgl.



Sektion der Taube Nr. 1: Die Impfstelle zeigt keine entzündlichen Erscheinungen und keine Induration. Die Bauchhöhle enthält kein Exsudat. Die Leber ist geschwollen und blutreich, die Milz vergrößert und gespannt wie beim Huhn. Die Darmserosa ist injiziert und die Schleimhaut leicht ödematös; die Mesenterialdrüsen sind geschwollen.

Sektion der Tauben Nr. 2 und 3: Die Impfstelle zeigt keine Veränderung, die Baucheingeweide nichts Besonderes.

11. Die subkutane und intraperitoneale Injektion bei der Ratte.

Nr.	Geschlecht	Körpergewicht	Impfung	Dosis	Resultat	Bemerkungen
1	♀	135 grm	intraperitoneal	Blutagarkultur 3 mg	nach 4 Tagen tot	
2	♀	125 „	subkutan	desgl. 3 mg	lebt	nach 10 Tagen getötet

Sektion der Ratte Nr. 1: Die Impfstelle an der rechten Seite des Bauches ist etwas induriert und die Bauchwand mit dem Peritoneum verwachsen. Die Bauchhöhle enthält eine geringe Menge von fibrinösem Exsudat. Der Darm ist injiziert und die Schleimhaut ödematös. Einige Mesenteriallymphdrüsen sind geschwollen. Die Leber ist vergrößert, die Schnittfläche blutreich. Die Milz ist bedeutend geschwollen und dunkelrot. Es macht sich Hyperplasie der Follikel bemerkbar. Die Nieren sind geschwollen. Die Lunge ist blutreich.

Sektion der Ratte Nr. 2: Die Impfstelle zeigt keine Induration und keine entzündlichen Erscheinungen. An den Brust- und Bauchorganen bemerkt man keine Veränderungen.

12. Katze. ♀. Körpergewicht 2500 grm.

Unter die Haut der Achselgegend habe ich 4 mg Agarkultur gespritzt; aber es zeigten sich fast keine lokalen und allgemeinen Erscheinungen. Nach 1 Monat habe ich wieder 6 mg Blutagarkultur intraperitoneal injiziert. Seitdem magerte das Tier allmählich ab, und 15 Tage danach starb es.

Sektion: Die Impfstelle zeigt keine entzündliche Reaktion oder Induration. Die Schleimhaut des Dünndarms ist ödematös und enthält einen gelblichen, breiigen Stuhl. Die Follikel sind nicht geschwollen, aber die Mesenterialdrüsen zeigen eine leichte Schwellung. Die Leber ist leicht vergrößert, ihre Schnittfläche blutreich (Muskatnußleber). Die Milz ist dunkelbraun und sehr stark geschwollen, so daß sie unter dem Rippenbogen weit nach unten hervorspringt. Sie erreicht eine Länge von 6 cm.

Beide Nieren sind gespannt. Die Kapsel ist leicht abziehbar, die Schnittfläche blutreich und getrübt. Die hintere Partie der Lunge zeigt sich in ihrem unteren Teile hypostatisch-pneumonisch. Das Herz ist dilatiert.



13. Hündchen. ♂. Körpergewicht 665 grm.

Zunächst habe ich 2 mg Bazillenmenge (Agarkultur) intraperitoneal eingespritzt; infolge davon nahm das Körpergewicht etwas ab; doch erschien das Tier äußerlich ganz gesund, wie wenn keine allgemeine Störung vorhanden wäre. Nach 10 Tagen habe ich 4 mg Bazillen (Agarkultur) wieder in die Bauchhöhle eingespritzt; aber auch danach zeigte sich kein krankhafter Zustand. 2 Wochen nach der letzten Impfung habe ich das Tier unter Narkose getötet und darauf seziert.

Sektion: Die Brust- und Bauchorgane zeigen keine besonderen Veränderungen; an keiner Stelle bemerkt man Knötchenbildung. Die Milz ist stark vergrößert und hängt unter den Rippenbogen herab.

Bei den in den oben beschriebenen Versuchen erkrankten und zugrunde gegangenen Tieren konnte ich stets aus dem Herzblut und den Organen, wie Milz, Niere und besonders Leber reichlich dieselben Bazillen, die ich zum Versuch verwandt hatte, nachweisen. Im Quetschpräparat der Knötchen bemerkte man außer den blasigen mononukleären Zellen und den fibrinösen Massen reichliche Bazillen, welche meist paarig angeordnet und an manchen Stellen zu mehreren in einer Zelle eingeschlossen waren. Ebenso konnte ich aus dem Harn in der Harnblase dieselben Bazillen wiederzüchten.

Histologische Befunde.

Ich werde mich im folgenden auf die Beschreibung der mikroskopischen Veränderungen in den alterierten Organen von Meerschweinchen, Kaninchen und Mäusen beschränken.

A. Meerschweinchen.

Bei Meerschweinchen habe ich aus den pathologisch veränderten Geweben, die von subkutan geimpften Tieren stammten, Schnittpräparate hergestellt und diese hauptsächlich auf Knötchenbildung untersucht. Zur Untersuchung der Lunge habe ich das Material von dem Meerschweinchen Nr. 13 genommen, welches bei dem Fütterungsversuch gestorben war. Die Färbung der Gewebe nahm ich in derselben Weise wie bei den menschlichen Geweben vor.

1. Milz: Die Knötchen in dem Milzgewebe entwickeln sich, den Follikeln entsprechend oder unabhängig von diesen, zahlreich. Ihre Größe ist verschieden, aber ihre Struktur fast überall gleich. Der Zentralabschnitt besteht aus rötlichviolett gefärbten Zellenhäufchen, welche von einem mit Eosin hellrötlich gefärbten Hof umgeben sind. Die Zentralpartie ist durch die Nekrose stark verändert und besteht im wesentlichen aus tiefblau gefärbten, rundlichen, mononukleären Zellen und Kern-



trümmern, sowie einer geringen Anzahl von blasigen ovalen oder spindelförmigen Kernen und einer geringen Rundzelleninfiltration. Im Anfangsstadium der Knötchenbildung ist die zellige Infiltration im Zentrum noch gering, und dieses erscheint daher wenig violett gefärbt. Manchmal sieht man in ihm Gefäßreste. Sein roter Hof ist auch klein; aber nach der Verstärkung der Nekrose vermehren sich die Zellenhaufen im Zentrum und die Epitheloidzellenhaufen in der Umgebung. Bei weit vorgeschrittener Nekrose färbt sich der mittlere Teil des Zentrums hellrot, und die Zellen sind kreisförmig um das Zentrum angeordnet. Man kann deutlich beobachten, wie der Prozeß nach der Peripherie zu fortschreitet.

2. Leber: Man bemerkt in oder zwischen den Läppchen kleinere und größere, junge und ältere Knötchenbildungen. Ein Teil der Knötchen wächst auch in die Glissonsche Kapsel hinein. Die Gefäße sind auffallend erweitert, und entlang den Gefäßen findet sich mehr oder minder Rundzelleninfiltration. Die Leberzellen zeigen fettige Degeneration. Im Anfangsstadium bestehen die Knötchen im wesentlichen aus einer Anhäufung von Rundzellen, welche zwischen die schwach gefärbten Leberzellen eingedrungen sind. Schreitet die Entwicklung weiter fort, so gehen die Leberzellen in Atrophie und weiterhin in Nekrose über, und die Grundsubstanz nimmt eine blaßrote Farbe an. Der Herd wird von einem Hof umzogen, welcher hauptsächlich aus Epitheloidzellen und einer geringen Zahl von Rundzellen gebildet wird. Je weiter die Nekrose fortfortschreitet, desto mehr verbreitet sich der rötliche Teil im Zentrum, und an der Grenze des Hofes häufen sich die Zellen, wobei die Epitheloidzellenkerne sich in radialer Richtung anordnen. In der Umgebung des Hofes werden die Leberzellenzüge durch die Neubildungen zu einem schmalen Strange zusammengedrängt. Wo die Knötchen in die Glissonsche Kapsel hineinwachsen, zeigt sich ein etwas anderes Bild; man sieht hier zahlreiche schmale, längliche Kerne besitzende Zellen und Rundzelleninfiltration. Selten bemerkt man eine Wucherung der ovalen mononukleären Zellen in den Gefäßen, durch welche die Lumina der letzteren verstopft werden.

3. Unterer und Ileocöcalabschnitt des Dünndarms: Die Darmwand zeigt überall ein ödematöses Aussehen. Die Follikel sind bedeutend vergrößert; ihr Zentrum zeigt Nekrose und färbt sich diffus blaßrot, während die Umgebung von epitheloiden Zellgruppen gebildet wird. Der Abschnitt, der nach dem Darmlumen gerichtet ist, ist stark geschwollen, so daß die Drüsenschicht nach beiden Seiten auseinander- und so zusammengedrängt wird, daß dieser Teil der Follikel fast entblößt daliegt. Auffallend ist die starke Erweiterung der Gefäße in der Umgebung der Follikel, sowie in der Subserosa.



4. Mesenteriale Lymphdrüse: Die Knötchenbildung ähnelt der bei den Darmfollikeln. Der nekrotische Teil färbt sich diffus blaßrot, und in seiner Umgebung häufen sich die epitheloiden Zellen. In der äußeren Zone sieht man Anhäufungen von chromatinreichen Lymphkörperchen. Die Gefäße sind ebenfalls stark erweitert.

5. Niere und Nebenniere: Man bemerkt kein Knötchen in der Niere. Die Epithelzellen zeigen mehr oder weniger fettige Degeneration. Die Kapillarblutgefäße sind bedeutend erweitert, und die Kapsel ist in geringem Grade von Rundzellen infiltriert. Die Rindensubstanz der Nebenniere zeigt keine besondere Veränderung. In der Marksubstanz befindet sich ein großer Blutaustritt. Ein Knötchen aus der Nebenniere des Meerschweinchens Nr. 6 weist an mehreren Stellen der Rindensubstanz Bazillenembolien auf, und die diese Stellen umgebenden Zellen zeigen mehr oder minder fettige Degeneration. Außerdem sieht man zwischen den Zellen verstreut, von den embolischen Stellen ausgehende Bazilleninvasionen.

6. Lunge: Untersucht wurden die Knötchen der Lunge von den Meerschweinchen, welche durch die subkutane Einspritzung an der Brust und durch Verfütterung zugrunde gegangen waren. In den Schnitten sieht man einige submiliare violett gefärbte Knötchen, welche dicht unter der Pleura liegen und ziemlich deutlich begrenzt sind. Im Lungengewebe wachsen die Knötchen im Lungenläppchen, und sie bestehen aus schlecht gefärbten rundlichen oder ovalen großen, Kerne besitzenden Zellen und Rundzellenanhäufungen, sowie einer fibrinösen Masse. Manchmal bemerkt man in ihnen etwas degenerierte Blutgefäße. An dieser Stelle liegen auf der pulmonalen Pleura kleine Anhäufungen von jungen Bindegewebszellen. In der Infiltrationszone der Umgebung der Knötchen häufen sich die Rundzellen und in dem das Knötchen umgebenden Lungengewebe zeigt sich das Bild einer lobulären Pneumonie. In dem etwas vergrößerten Knötchen färbt sich das Zentrum blaßrot. Sie zeigen einen körnigen Aufbau, bestehen aus zerfallener Kernmasse, den Resten der veränderten Blutgefäße und Bronchiolen, sowie koagulierter fibrinöser Masse und zeigen eine weit vorgeschrittene Nekrose. In der Umgebung sieht man eine wellenförmige, durch Zelleninfiltration entstandene Zone, und außerhalb dieser befindet sich ein ziemlich stark rot gefärbter Abschnitt, welcher im wesentlichen aus koagulierter fibrinöser Masse und blasigen mononukleären Zellen zusammengesetzt ist.

Impfstelle von der Bauchhaut nach subkutaner Einspritzung: Um die Impfstelle herum sieht man von der Epithelschicht bis zum Peritoneum Rundzelleninfiltration und proliferierte epitheloide Zellen. Es zeigt sich starke Hyperämie. Die Zellkerngruppen färben sich noch hier und da schwach und zeigen Nekrose. Die Lymphgefäße sind auch stark erweitert



und zeigen Stauung der Lymphe. Das Gewebe ist sowohl nach der Epidermis als auch nach dem Peritoneum zu mit Rundzellen infiltriert, die Epidermis ist verdickt und mehr oder weniger ödematös. An manchen Stellen bemerkt man stark alterierte Abschnitte, doch hat kein Durchbruch nach außen stattgefunden. Nach unten reicht die Zelleninfiltration tief in die Muskelschicht hinein. An stark infiltrierten Teilen zeigt die Muskelschicht bedeutende Veränderungen, und es sind hier hyaline Schollen entstanden. Nirgends in dem Präparat findet man Riesenzellen. Teils im zentralen, teils im peripheren Abschnitt der Knötchen kann man durch Karbolthioninfärbung schwach violett gefärbte kurze Bazillen feststellen; an den Enden sind sie etwas tiefer gefärbt. Die Bazillen bilden meist kleine, rundliche oder unregelmäßige polyedrische Häufchen, oft liegen zwei oder mehrere Individuen zusammen. Man kann durch Tuberkelbazillenfärbung keine säurefesten Bazillen nachweisen.

B. Kaninchen.

1. Leber: In dem Präparat sieht man verschieden große, bunt gefärbte Knötchen, welche in und zwischen die Leberläppchen, sowie in die Glissonsche Kapsel hineinwachsen und an das Leberpräparat bei Meerschweinchen erinnern. Die Leberzellen zeigen fettige Degeneration, und die Blutgefäße sind stark dilatiert und mit Blut gefüllt. Im Beginn der Knötchenbildung sieht man Haufen von Epitheloidzellen und Rundzellen. Schreitet die Veränderung weiter fort, so färbt sich der zentrale Abschnitt diffus blaßrot, und seine Umgebung wird von einem Hof umzogen, in welchem sich blasige, runde Kerne besitzende Zellen und eine geringe Anzahl von Rundzellen befinden. Am Rande werden die Leberzellen zusammengedrängt. Im weiteren Verlaufe nehmen die Rundzelleninfiltration im Zentrum und die Rotfärbung in der Grundsubstanz zu; letztere zeigt eine netzförmige Struktur. Auf der Grenze zwischen dem zentralen und dem peripheren Abschnitt ordnen sich die Epitheloidzellen radial, wie in dem Präparat beim Meerschweinchen.

In den um die Knötchen zusammengedrängten Leberzellen bemerkt man nicht nur Degeneration, sondern auch Niederschläge von Pigmentkörnern zwischen den Zellen. Die van Giesonsche Färbung färbt den peripheren Abschnitt der Knötchen diffus schwach rot, nach außen wird die Färbung intensiver, so daß man gut das neugebildete Gewebe erkennen kann.

2. Milz: Die Knötchen der Milz entwickeln sich in den Follikeln oder unabhängig von ihnen. In dem zentralen Abschnitt der Knötchen lagern Rundzellen und Epitheloidzellen dicht zusammen; er ist von einem Hof umgeben, welcher hauptsächlich aus blasigen und ovale Kerne be-



sitzenden Zellen besteht. Die Zellkerne im zentralen Abschnitt zerfallen sehr schnell. Die Grundsubstanz zeigt einen fibrinösen, netzförmigen Bau und färbt sich rot. Die Nekrose schreitet immer weiter nach der Umgebung zu. Die Rundzelleninfiltration ist hier sehr stark im Vergleich zu den Milzknötchen bei Meerschweinchen.

3. Niere: Die in den tiefer liegenden Teilen der Rindensubstanz liegenden Knötchen zeigen violette Färbung. Im Zentrum ist die Färbung am stärksten und nimmt nach der Peripherie zu ab. In der Mitte des Herdes häufen sich die Rundzellen, Epitheloidzellen und polynukleäre Zellen. In dem peripheren Abschnitt wuchert das Bindegewebe des Interstitiums, in diesem sieht man Harnkanälchen von dem neugebildeten Gewebe umgeben und eng zusammengedrückt. Die Epithelzellen der Niere sind stark degeneriert und in den Harnkanälchen manchmal desquamiert. In der Mitte des zentralen Abschnittes zerfallen die Zellkerne stark, und die Grundsubstanz färbt sich hier schwach rötlich. Die Blutgefäße sind bedeutend erweitert, besonders in der Umgebung des Herdes. Die Bazillen siedeln sich in Häufchen im Zentrum und in dem peripheren Abschnitt des Knötchens an. Nirgends findet man einen säurefesten Bacillus.

C. Mäuse.

Ich habe nur die Knötchen in der Leber und Milz der Mäuse untersucht, welche durch die subkutane Verimpfung der Bazillen zugrunde gegangen sind.

1. Leber: Die zahlreichen Knötchen liegen zerstreut in und zwischen den Leberläppchen, sowie unter der Glissonschen Kapsel, wie bei den Kaninchen und Meerschweinchen. Die Blutgefäße sind bedeutend erweitert und gefüllt. In dem Präparat fällt eine sehr stark ausgeprägte Bazillenembolie in den Kapillargefäßen besonders auf. Durch Karbolthionin kann man Häufchen von kurzen und kleinen Bazillen deutlich erkennbar färben, und in rundlicher, zylindrischer oder gebogener Form in dem zentralen oder in dem peripheren Abschnitt nachweisen. In jungen Knötchen beobachtet man um die Bazillenhäufchen herum eine Ansammlung von Epitheloidzellen und degenerierten Leberzellen oder nur von veränderten Leberzellen. Bei etwas weiter entwickelten Knötchen zeigt das Zentrum Nekrose. Es besteht aus schmutzig-blau-violett gefärbten ovalen oder schmalen Kernen (Pyknose). In der Peripherie sieht man eine geringe Anzahl von Epitheloidzellen und Rundzellen. An manchen Stellen zeigt sich in den Blutgefäßen Wucherung der spindelförmige Kerne besitzenden Zellen, durch die die Lumina verstopft werden.

2. Milz: Unter der Kapsel oder in der Milzpulpa haben sich Knötchen gebildet; aber ihre Zahl ist gering. Die Kapsel ist stark verdickt.



und man bemerkt hier und da Zellenanhäufungen, entsprechend der Knötchenbildung. Das Präparat zeigt ebenso wie das Leberpräparat in dem zentralen und peripheren Abschnitt der Knötchen deutlich Bazillenanhäufungen. In der Milz ist der Zerfall der Kerne besonders stark. Man sieht hier eine tief gefärbte körnige Masse und ovale oder schmale Kerne fast ohne Epitheloidzellen. In diesem Präparate kann man den Zusammenhang der Knötchen mit einer Bazillenembolie und ebenso die rasche Degeneration (Nekrose) des den Bazillenhäufchen anliegenden Abschnittes gut erkennen.

Resumé: Faßt man die Resultate zusammen, so ergibt sich folgendes: Die Meerschweinchen sterben nach subkutaner und intraperitonealer Injektion sowie Verfütterung. Kaninchen und Mäuse nach subkutaner und intraperitonealer Einspritzung; Ratten, Hühner, Tauben und Katzen nur nach intraperitonealer Impfung. Bei Meerschweinchen, Mäusen und Kaninchen entstehen zahlreiche Knötchen an den inneren Organen, besonders in der Leber, der Milz und dem Lymphapparate, außerdem bei Meerschweinchen in der Lunge und der Nebenniere, bei Kaninchen in der Niere. In dem Blut und den Organen der verschiedenen der Infektion erlegenen Tiere, sowie in den Knötchen bei Meerschweinchen, Kaninchen und Mäusen findet man wieder dieselben Bazillen, deren hohe Pathogenität diesen Tieren gegenüber das Angehen der Infektion erwiesen hat. Betrachtet man die Knötchenbildung bei den Tieren, so zeigt sie je nach der Tierart und den Organen große Verschiedenheiten, trotzdem die Veränderung im wesentlichen überall dieselbe ist: Nekrose der Gewebe, welche durch einen verhältnismäßig rasch und stark wirkenden Prozeß hervorgerufen wird. Daß die Bazillen fast immer in der Form von Häufchen oder vereinzelt im Zentrum oder in der Peripherie der Knötchen sich vorfanden, ist ein Beweis dafür, daß sie die unmittelbare Ursache der Veränderung sind. Das Gewebe ist zuerst von den Bazillen — aus der Blut- oder Lymphbahn eindringend — befallen und verändert worden; dann tritt in der Umgebung die Zellwucherung, die Rundzellen-Infiltration, das Eindringen einer geringen Anzahl von polynukleären Zellen und Gewebsneubildung ein, die unaufhaltsam fortschreitet. Die neugebildeten Gewebe zerfallen immer wieder, und deswegen breitet sich die Nekrose immer weiter aus. Wenn man die Veränderungen bei Menschen und Tieren untereinander vergleicht, so fällt es auf, daß der Knötchenbau bei den ersteren im wesentlichen aus Rundzelleninfiltrationen besteht; ferner finden sich in den Bauchorganen nur wenige isolierte Knötchen, während die geschwollenen Darmfollikel und Lymphknoten hochgradige nekrotische Veränderungen zeigen, ein Bild, das von dem bei den Tieren beobachteten abweicht. Bei letzteren sind die Veränderungen auch verschieden je nach



der Art der Infektion, sowie nach der Dauer der Krankheit. Das Wesentliche aber liegt darin, daß man in allen Fällen bei gleicher Ursache ähnliche Resultate erzielt. Diese haben bei allen Abweichungen, die eine genauere Untersuchung ergibt, doch die größte Ähnlichkeit mit den bei der echten Tuberkulose festgestellten Veränderungen.

Nach den oben erwähnten bakteriologischen Untersuchungen, sowie den Resultaten der Tierversuche muß man annehmen, daß der von mir gefundene Bacillus mit dem Pseudotuberkulosebacillus der Nagetiere übereinstimmt. Alle anderen Bazillen, z. B. der Rotzbacillus, verschiedene Pseudorotzbazillen, der Pestbacillus, der Paratyphusbacillus, welche ähnliche pathologische Veränderungen bei Nagetieren hervorrufen können, scheiden hier ihrer abweichenden biologischen Eigenschaften wegen ohne weiteres aus.

Der Pseudotuberkulosebacillus, der zuerst von Malassez und Vignal, sowie von Eberth beschrieben worden ist, wurde durch A. Pfeiffer (1889) und Preisz (1889) genau untersucht. Bei meinen vergleichenden Untersuchungen, welche ich, anlehnend an die Beschreibungen der oben genannten sowie anderer Autoren — Migula, Flügge, Eisenberg, Günther und Grabert — anstellte, fand ich, daß die beiden Bazillen in ihrem morphologischen und biologischen Verhalten fast ganz übereinstimmen. Der einzige unwesentliche Unterschied ist, daß der Pfeiffersche Stamm um die Kolonien auf Agar und Gelatine, sowie in Bouillon eine im Tageslicht glänzende Kristallbildung hervorruft, mein Stamm dagegen nicht. Bezüglich des Wachstums auf Kartoffeln finden sich bei den Autoren verschiedene Angaben. Mein Stamm zeigt, übereinstimmend mit den Angaben von Pfeiffer und Migula, ein ganz anderes Wachstum wie der Rotzbacillus. Die am leichtesten gegen Pfeiffersche Bazillen empfindlichen Tiere sind Nagetiere — Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, Hamster, Hasen — und man kann diese leicht durch subkutane und intraperitoneale Einspritzung, sowie durch konjunktivale Einreibung (Deyl) und Verfütterung infizieren, worauf der Tod, je nach dem Infektionsmodus, in mehreren Tagen oder Wochen eintritt. Nach Pfeiffer zeigten sich keine allgemeinen Erscheinungen bei Ratten, Igel, Katzen, Hunden, Pferden, Ziegen, Feldmäusen, Hühnern und Tauben; dagegen wurden nach Zagari Vögel und junge Hunde infiziert. Der pathologische Befund bei der Erkrankung der Nagetiere ist folgender: Die Impfstelle und ihre Umgebung zeigen sich tumorartig induriert und vereitert. Ihr Zentrum ist vereitert, und es bilden sich Abszesse. Von den Bauchorganen sind Leber und Milz vergrößert. Das Peritoneum und der Darm sind injiziert, und in letzterem zeigen sich Follikelanschwellungen. Außerdem werden die oben erwähnten Organe von zahlreichen käsig nekrotisierten Knötchen

durchsetzt. Die Mesenterialdrüsen zeigen ähnliche Veränderungen. In der Lunge bilden sich selten Knötchen, und man bemerkt häufig lobuläre Pneumonien. Über Knötchenbildung in der Niere, Nebenniere und den Genitalien konnte ich in der Literatur keine Angaben finden. Woronoff und Sineff berichten über Knotenbildung in der Leber eines Huhnes, das an spontaner Infektion einging.

Bei meinen Versuchen zeigte der Bacillus auch eine starke Wirkung gegenüber Nagetieren. Bei den Versuchen an Meerschweinchen, Kaninchen und Mäusen, bei welchen der Krankheitsprozeß langsamer verlief, bemerkte man stets in der Leber und Milz Knötchenbildung. Außerdem bildeten sich Knötchen in verschiedenen Lymphdrüsen, Darmfollikeln, der Lunge, Niere und Nebenniere. Im Gegensatz zu dem Versuche von Pfeiffer tötete mein Bazillenstamm Ratten, Hühner, Tauben und Katzen; aber ich konnte in den Organen dieser Tiere keine Knötchenbildung bemerken.

Die pathologisch-histologische Untersuchung der Pseudotuberkulose bei Nagetieren ist bereits von vielen Autoren genau beschrieben worden, und ich möchte hier deren Ergebnis kurz zusammenstellen.

1. Nach Pfeiffer bestehen die Knötchen, besonders die auf dem Peritoneum, im frühesten Anfang aus Anhäufungen von lymphoiden Zellen, zwischen denen man einige wenige Bazillen, die anscheinend in keiner engeren Beziehung zu den Zellen stehen, bemerkt. Der Tod des alterierten Gewebes tritt unter dem Bild der Koagulationsnekrose ungleich früher ein als bei den übrigen Infektionsgeschwülsten, was wahrscheinlich die Folge einer besonders starken chemischen Einwirkung der Bazillen ist; Riesenzellen kommen nicht vor. Aber das mikroskopische Bild der Tuberkulose in rein pathologisch-anatomischem Sinne bleibt, ganz abgesehen von dem Fehlen der Riesenzellen und dem nur seltenen Auftreten der epitheloiden Zellen, nur eine kurze Zeit bestehen. Der Zerfall des neugebildeten Gewebes tritt ungleich früher und niemals unter dem Bilde der vollkommenen, trockenen Verkäsung ein. Ehe es zur Resorption der Flüssigkeit kommt, sind die Tiere der Infektion erlegen.

2. Preisz hat seinerzeit die Erkrankung der Leber beschrieben. Ihre Parenchymzellen zeigen Granulationen. Schon im Beginn der Krankheit nimmt ihre Färbbarkeit ab und kleine sphärische Zellen treten hervor. Die Lebergefäße sind dilatiert, und in ihnen finden sich mono- oder polynukleäre Zellen von der Beschaffenheit der Epitheloidzellen, die alterierte Partie färbt sich durch Anilinfarbstoffe; aber die Färbbarkeit der Zellen nimmt allmählich ab, bis sie endlich verschwindet. Die Tuberkeln bestehen hauptsächlich aus kleinen, schwer deutbaren Zellen, die teils mononukleär, teils etwas größer sind, mit mehreren ovalen, bläschenförmigen Kernen. Ein Teil dieser letzteren gleicht Wanderzellen; man sieht sie nämlich auch in den Kapillaren und im Innern der größeren Gefäße; zum Teil leitet sie Preisz von den Endothelien ab. Langhanssche Riesenzellen wurden nirgends gesehen. Preisz hebt hervor, daß bei der Pseudotuberkulose im Gegensatz zur echten Tuberkulose von Anfang an Wanderzellen auftreten, wenngleich bei der



Entwicklung der Krankheit auch Endothelzellen beteiligt sind. Der Pseudotuberkel ist also ein exsudatives Produkt, der echte Tuberkel ein hyperplastisches.

3. Delbanco hat genaue Untersuchungen über die Pathologie der Pseudotuberkulose angestellt. Der Prozeß in der Leber fängt nach ihm mit ganz kleinen Ansammlungen von epitheloiden Zellen in oder zwischen den Leberläppchen an. Zwischen den Epitheloidzellenhäufchen treten fragmentierte Kerne besitzende Leukozyten auf. In demselben Präparate zeigten sich auch Herde, welche entweder fast nur aus Leukozyten mit polymorphen Kernen bestehen, oder deren Zentrum in Nekrose verfallen ist; die letzteren werden kranzförmig oder ganz vereinzelt von Eiterzellen umgeben. Manchmal kommt Verkalkung vor. In der Peripherie des Eiterherdes entsteht Granulationsgewebe, welches sich schnell in Bindegewebe umwandelt. In älteren Herden also kann man alle Übergänge von der Nekrose bzw. Verkäsung zur Vereiterung, Verkalkung und zur Bindegewebsabkapselung beobachten. Riesenzellen, die jedoch nicht zum Langhans-Typus gehören, konnten nur an der Impfstelle festgestellt werden. In den Herden der Milz und der Lymphdrüsen zeigten sich Zellenanhäufungen, aus polynukleären Elementen bestehend, und in ihrem Zentrum käsige, nekrotische Veränderungen. Die Bildung von Pseudotuberkeln in der Darmwand geht von der Submukosa aus, und manchmal dringen die Knötchen durch die Darmschichten bis zum Peritoneum. In der Lunge nimmt die Entwicklung der Knötchen ihren Ausgang von den interstitiellen bzw. peribronchialen Geweben. Die polynukleären Leukozyten wandern allmählich in die Alveolen aus, wodurch die Pneumonie hervorgerufen wird.

4. Nachdem Apostolopoulos Bazillen der Pseudotuberkulose in die vordere Augenkammer eines Kaninchens eingespritzt hatte, untersuchte er den Augapfel und andere Organe. Innerhalb der Knötchen auf der Iris befinden sich Leukozyten und mehr oder weniger verdickte Epithelzellen. Die Mitte ist zellenreicher als die Peripherie. Riesenzellen und Verkäsung konnte er in den Irisknötchen nicht bemerken; aber die ersteren stimmten in anderen Organen mit dem Langhansschen Typus überein, weshalb er betont, daß Pseudotuberkeln mit echten Tuberkeln große Ähnlichkeit haben.

5. Woronoff und Sineff haben die Knötchen in der Leber eines Huhnes, welches durch spontane Infektion einging, untersucht. Die erkrankten Gewebestellen zeigten Proliferation des Bindegewebes, und darin waren vereinzelte Herde in Form von Zellenanhäufung oder von Nekrose entstanden. Die Zellenanhäufung bestand hauptsächlich aus epitheloiden Elementen, Leukozyten und bedeutenden Mengen von Riesenzellen, welche häufig Vakuolen bilden und mehrere wandständige Kerne besitzen. Die nekrotischen Herde bestehen aus Zerfallsprodukten der Zellen, und in ihnen befinden sich unregelmäßig geformte und nicht gleichmäßig sich färbende Schollen. In den erkrankten Organen von Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen, welche mit Reinkulturen der Bazillen geimpft wurden, kamen Riesenzellen in mehr oder minder großer Anzahl und in relativ unbedeutender Größe vor.

Hebe ich im folgenden aus den mitgeteilten Beobachtungen der angeführten Autoren das mir wesentlich Erscheinende heraus, so ergibt sich



bei allen Autoren mit Ausnahme von Apostolopoulos darin Übereinstimmung, daß die Gewebsänderungen (Knötchenbildung) durch Bazillen verursachte, rasch sich entwickelnde, nekrotische Gebilde sind, die von den käsig nekrotischen Veränderungen der echten Tuberkulose durchaus verschieden sind. Nach Pfeiffer, Preisz, Delbanco, Woronoff und Sineff verläuft der nekrotische Prozeß fast ebenso wie bei Rotz; Apostolopoulos allein meint, daß er mit der Veränderung bei echter Tuberkulose große Ähnlichkeit hat, trotzdem er, wie schon Baumgarten hervorgehoben hat, nichts über das Auftreten der für die typische Tuberkulose charakteristischen käsigen Nekrose mitteilt. Über das Vorkommen von Riesenzellen sind die Meinungen der Autoren verschieden. Nach Pfeiffer, Preisz und Delbanco fehlen sie. Apostolopoulos, Woronoff und Sineff dagegen, außerdem Nocard und Zagari fanden sie.

Bei meinen Tierversuchen verwandelten sich die Gewebe in den nekrotischen Herden nicht ganz zu der amorphen und homogenen Masse, wie bei echter Tuberkulose, und es fanden sich nirgends Riesenzellen. Im großen und ganzen stimmen meine Befunde also mit denen von Pfeiffer und Preisz überein. Der regressive Prozeß war nicht so bedeutend wie bei Delbanco und bei Woronoff und Sineff.

Wenn daher Eberth bei Bezeichnung dieser Krankheit als Pseudotuberkulose die Nekrose (Eiterung und interstitielle Wucherung) als einen mehr pyämischen Prozeß kennzeichnen wollte, hat er sich bei der Wahl gerade dieses Namens unstreitig von richtigen Erwägungen leiten lassen, mag man ihn auch mit Rücksicht auf die Pathogenese für nicht zutreffend halten.

V. Die bazilläre Pseudotuberkulose beim Menschen in der Literatur.

Die bazilläre Pseudotuberkulose ist beim Menschen bis jetzt nicht nur selten beobachtet worden, sondern ihre Beschreibung ist auch im allgemeinen ungenau, weshalb die Kenntnis über ihren Erreger, die klinischen Symptome und pathologische Anatomie, sowie über ihren Infektionsmodus mangelhaft ist. Von nennenswerten zusammenfassenden Arbeiten sind mir nur bekannt die betreffenden Abschnitte in Günthers „Handbuch der Bakteriologie", und eine allerdings ziemlich genaue Zusammenstellung der diesbezüglichen Veröffentlichungen von Preisz und Wrede. Ich möchte deshalb hier nochmals auf die Literatur eingehen, soweit sie mir zugänglich war, um den von mir beobachteten Krankheitsfall mit den bisher beschriebenen, besonders mit ähnlichen Fällen, zu vergleichen.



In dem von Malassez und Vignal (1883) beobachteten ersten Fall handelte es sich um ein nach der klinischen Diagnose an Meningitis gestorbenes 4 jähriges Kind. Sie haben den käsigen Inhalt von subkutan verkästen Knötchen, die sich auf dem Vorderarm fanden, auf mehrere Meerschweinchen verimpft, und alle Meerschweinchen erkrankten angeblich an Tuberkulose; bei weiterer Verimpfung auf Meerschweinchen beobachteten sie bis zur 6. Generation dieselben Veränderungen. Sowohl in dem zur Impfung benutzten Material, als auch in den Tuberkeln der Tiere bis zur 4. Generation fanden sie keine Tuberkelbazillen, sondern bemerkten in beiden Materialien Zoogloeahaufen. Sie gaben dieser Erkrankung deshalb den Namen „Tuberculose zoogléique“ und behaupteten, daß die Tuberkulose ohne Tuberkelbazillen, durch Zoogloenhäufchen hervorgerufen werden kann. In der 5. und 6. Generation aber fanden sie bei einigen Tieren echte Tuberkelbazillen. Bei der Züchtung des Ausgangsmaterials auf 20 Rinderblutserum-Nährböden bemerkten sie nur in zwei Röhrchen ein kümmerliches Wachstum von Bakterien um das käsige Gewebe herum, welche nach ihrer allerdings mangelhaften Beschreibung den von Eberth und Pfeiffer beschriebenen Bazillen zu gleichen scheinen.

Das Ausgangsmaterial des zweiten Falles stammte von der Wand eines scheinbar tuberkulösen Knochenabszesses am Fuße eines 2 jährigen Kindes. Damit riefen die Autoren durch Tierexperimente Tuberkulose hervor. Aber sie fanden in dem Versuchsmaterial weder Tuberkelbazillen noch Pseudotuberkulosebazillen.

P. Courmont (1895) hat die eitrige Gelenkflüssigkeit, welche er von einer durch äußere Verletzung veranlaßten Ellenbogengelenkentzündung von einem Kranken durch Inzision entnahm, Meerschweinchen eingespritzt und dadurch an diesen tuberkulöse Veränderungen bewirkt. Von den durch weitere Verimpfung durch mehrere Tierreihen auf Kaninchen und Meerschweinchen entstandenen pathologischen Geweben (Knötchen) hat der Verfasser späterhin Pseudotuberkulosebazillen isoliert. Dem Patienten wurde später der erkrankte Vorderarm amputiert, und nach kurzer Zeit starb er unter Lungensymptomen (Husten) und Marasmus.

Legrain (1891) fand im Sputum eines Phthisikers neben spärlichen Tuberkelbazillen eine beträchtliche Menge kurzer Stäbchen, die sich nach Gram entfärbten, Gelatine verflüssigten und in flüssigem Agar sofort Gas bildeten. Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen starben infolge einer Einspritzung der Bouillonkultur an Septikämie. Bei geringer Dosis erkrankten Kaninchen ohne eine allgemeine Störung mit chronischem Verlauf an multiplen Geschwülsten, die später vereiterten.

Bei den oben erwähnten Fällen wurde Material von Tuberkulosekranken oder stark der Tuberkulose Verdächtigen verarbeitet; durch das Tierexperiment wurden hier Pseudotuberkulose und Pseudotuberkulosebazillen nachgewiesen, aber zu einem Urteile darüber, ob und wie weit die Grundkrankheit wirklich durch eine Infektion mit Pseudotuberkulosebazillen verursacht worden war, ist die Beschreibung zu mangelhaft.

Manfredi (1886) fand im Sputum zweier Kinder, die nach Masern an Pneumonie erkrankten, und von denen das eine unter schwerem Verlauf,



das andere unter etwas leichterem, aber langsamerem Verlauf starb, neben dem Friedländerschen Bacillus stets zahlreiche kokkenähnliche Stäbchen, welche er züchtete, während es nicht gelang, aus dem Blut Bazillen zu kultivieren. Nach einer Einspritzung der Reinkultur starben Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse. In den Brust- und Bauchorganen zeigte sich Knötchenbildung wie bei der Pseudotuberkulose. Die Bazillen riefen keine Verflüssigung der Gelatine hervor, färbten sich aber nach Gram.

Vincenzi (1889) hat von den auf dem Handgelenke eines Mannes entstandenen und an Pustula maligna erinnernden Blasen einen Gelatine verflüssigenden Streptococcus gezüchtet. Durch intraperitoneale Verimpfung der Bakterien auf Meerschweinchen konnte er in den verschiedenen Organen Knötchenbildung hervorrufen.

Bettencourt (1897) hat die von der Oberfläche einer adenoiden Vegetation bei einem Kinde ausgekratzte Masse Meerschweinchen intraperitoneal eingespritzt, nachdem er sie mit sterilisierter Pepton-Kochsalzlösung gewaschen hatte. Ein einziges dieser Tiere starb unter reichlicher Knötchenbildung in den Bauchorganen. In den Knötchen fand er einen Bacillus, der als identisch mit dem Streptobacillus pseudotuberculosis rodentium (Preisz) angesehen werden kann.

Disse und Taguchi (1885) fanden im Blute und Sekret einer Initialsklerose und eines breiten Kondyloms bei einem syphilitischen Menschen ein gramfestes und Gelatine verflüssigendes Stäbchen, mit welchem sich beim Tierversuch Gummata erzeugen ließen. Sie hielten den Bacillus für den Erreger der Syphilis, während Baumgarten in seinem Jahresbericht meint, daß es sich bei der Erkrankung vielleicht um Pseudotuberkulose handelte.

J. Courmont (1893) beschreibt zwei Fälle von atypischer Tuberkulose, welche klinisch, anatomisch und experimentell echter Tuberkulose ähnlich waren. Trotzdem wurden Kochsche Tuberkelbazillen vergeblich gesucht.

Den meisten hier angeführten Fällen, welche man der Pseudotuberkulose zugezählt hat, fehlt leider die pathologisch-anatomische Stütze. Man kann hier ähnliche Einwände erheben wie bei den vorher erwähnten Fällen. Der Pseudotuberkulosebacillus der Nagetiere ist in der Natur sehr verbreitet; so haben ihn Chantemesse aus Zimmerstaub, Grancher und Ledoux-Lebard aus Gartenerde, Lignières aus Heuinfus, Parietti aus Milch gezüchtet. Eine Epizootie entsteht bei Nagetieren sogar spontan. Deshalb muß man bei Beurteilung von Tierversuchen vorsichtig sein.

In mindestens einem Teil der folgenden bei Menschen beobachteten Fälle handelt es sich aber sicher um eine Infektion mit Pseudotuberkulose.

Du Cajal und Vaillard (1891) berichten über die Erkrankung eines 33jährigen Mannes, der unter akuten Darm- und Peritonealerscheinungen am 6. Krankheitstage starb. Er hatte ziemlich hohes Fieber, Diarrhöe, Bauchschmerz in der Magengegend. Am Todestage zeigte sich der Bauch aufgetrieben und in seiner ganzen Ausdehnung schmerzhaft. Die Krankheit erinnerte an das algide Stadium der Cholera oder an eine Vergiftung. Bei der Sektion fand man auf dem Peritoneum, und zwar in der Gegend des Pankreas käsige Knötchen, in letzterem, sowie in der Leber ähnliche aber



größere Knoten, und im Zentrum der Knötchen fanden sich Häufchen von Bazillen, welche leicht isoliert werden konnten. Die Bakterien waren ziemlich große Stäbchen, welche Bewegung und manchmal Kettenbildung aufwiesen. Sie zeigten Polfärbung und färbten sich nach Gram negativ. Gelatine verflüssigten sie langsam, Sporen bildeten sie nicht. Die Bazillen wuchsen in gewöhnlicher Temperatur und gehörten zu den fakultativen Anaeroben. Sowohl auf Agar als auch auf Kartoffeln wuchsen sie üppig. Auf letzteren war der Belag leicht schleimig und fadenziehend, seine Farbe zuerst gelblich, später bräunlich. Durch subkutane Einspritzung wurden Mäuse, ohne daß sich bei ihnen lokale Veränderungen nachweisen ließen, getötet, und in ihrem Blut, sowie in verschiedenen Organen ließen sich die Bazillen nachweisen. Für Meerschweinchen waren sie nicht pathogen. Dagegen konnten die Autoren bei Kaninchen durch intravenöse Einspritzung von kleinen Dosen oder durch subkutane Impfung größerer Dosen Abmagerung und Durchfall hervorrufen und in dem subkutanen Gewebe eine Reihe von käsig nekrotisierenden Knötchen erzeugen.

Hayem (1891) berichtet über einen Fall, in welchem ein junger Mann unter gastroenteritischen Symptomen nach 23 Tagen starb. Die Haupterscheinungen waren häufiges Erbrechen, mäßig starke Durchfälle und dauernd subnormale Temperaturen. Ferner zeigte die Haut des Patienten eine bräunliche Färbung, die in den letzten Tagen besonders deutlich hervortrat. Bei der Autopsie fand man die linke Nebenniere verkäst und die Lymphfollikel, sowie die Peyerschen Plaques zum größten Teil geschwollen. Im Schnittpräparat konstatierte Hayem in der peripheren Partie derselben Nebenniere und in den Darmfollikeln einen Bacillus, der alle Charakteristika des Pseudotuberkulosebacillus zeigte. Aber er fand nirgends einen Kochschen Tuberkelbacillus. Er konnte denselben Bacillus aus dem Blut, der Nebenniere, dem Darm und der Milz auf künstlichen Nährböden züchten. Eine intraperitoneale Verimpfung der Bazillen auf Meerschweinchen verursachte Pseudotuberkulose — Peritonitis mit Pseudomembran, käsige Herde in Leber und Milz. Eine subkutane Einspritzung bewirkte keine innere Erkrankung, sondern nur die lokale Bildung käsiger Massen, welche sich nach außen entleerten. Mäuse gingen nach der Impfung in 24 bis 48 Stunden an Septikämie zugrunde. Nach Hayems Ansicht stimmt der von ihm gefundene Bacillus mit dem von Vaillard und du Cajal gefundenen nicht überein, sondern mit denen, welche Manfredi, Nocard, Charrin, Roger u. a. bei Pseudotuberkulose der Tiere gefunden haben.

Brigidi (1893) berichtet von einem 28jährigen Manne, der unter Kopfschmerzen, Erbrechen, Durchfällen, Fieber, Delirium und scharlachähnlichen Hautausschlägen in 5 Tagen starb. Bei der Sektion wurde die Schleimhaut in einem 50 cm langen Abschnitt des unteren Ileums mit zahlreichen Knötchen und Geschwüren wie bei Tuberkulose durchsetzt gefunden. Die zugehörigen Mesenteriallymphdrüsen waren geschwollen. Er konnte keine tuberkulösen Anzeichen an sonstigen Körperteilen finden; auch fand er keine säurefesten Bazillen in dem oben erwähnten veränderten Darmabschnitt, sondern nur Kokken. Durch Züchtung auf zwei Serumnährböden isolierte der Autor eine Kokkenkolonie, ähnlich Staphylococcus albus, Tierversuche wurden nicht ausgeführt.



Henle (1893) hat einen Fall von Pseudotuberkulose bei neugeborenen Zwillingen beschrieben. Er fand bei beiden Kindern fast gleiche anatomische Befunde. Das Sektionsprotokoll bei dem einen (Mädchen) lautet folgendermaßen: „Pia mater: In der Gegend der Pons und oberhalb derselben ist eitrige Infiltration und entlang dem Verlauf der Aa. fossae Sylvii sind zahlreiche miliare graue Knötchen bemerkbar. Auf der Oberfläche der Leber zeigen sich eine Anzahl gelber, rundlicher, kleiner Flecke und auf der Schnittfläche disseminierte zahlreiche Knötchen. Die Milz ist groß und auf ihrer Oberfläche liegt ein fibrinöser Belag. In ihr treten vereinzelte submiliare Knötchen hervor. Im Magen findet man entlang dem Verlauf der Gefäße einige submiliare graue Knötchen, außerdem stecknadelkopfgroße, von wulstigen Rändern umgebene Geschwüre. In den unteren Partien des Dünndarms sind die Peyerschen Haufen stark geschwollen. Knötchenbildung ist in ihnen nicht nachweisbar. Im Dickdarm finden sich zahlreiche rundliche Geschwüre mit wulstigem Rande." Der makroskopische Befund spricht mit vollkommener Sicherheit für Tuberkulose. Aber histologisch waren die Knötchen keine Granulationsgeschwülste, sondern im wesentlichen zirkumskripte nekrotische Gebilde. Henle fand auch keine Tuberkelbazillen im nekrotischen Gewebe, sondern einen Bacillus, der dicker und länger als Tuberkelbazillen und an beiden Enden abgerundet war. Der Bacillus färbte sich mit Anilinfarbstoffen sehr gut und nach der Gramschen Methode positiv.

Wrede (1901) hat bei einem neugeborenen Mädchen, welches von einer gesunden Mutter im 8. Schwangerschaftsmonat geboren worden war und 36 Stunden post partum starb, Pseudotuberkulose beobachtet. Am weichen Gaumen, an den Mandeln, an beiden Flächen des Kehldeckels, sowie im ganzen Verlauf der Speiseröhre fanden sich zahlreiche, äußerst zierliche, an submiliare Tuberkeln erinnernde Knötchen. In der Lunge sah man feine, helle „Stippchen", aber keine deutlichen Knötchen. Im unteren Ileum und im Colon, besonders im Coecum nahm man vereinzelt liegende Knötchen wahr, die Mesenteriallymphdrüsen waren geschwollen, auf der Schnittfläche blaßgrau. Auf den Schnittflächen beider Nebennieren und auf der Leber befanden sich kleine, helle Knötchen. Die Milz und sonstigen Organe waren von Knötchen frei. Histologisch zeigten die Knötchen nicht das Bild der typischen Tuberkeln, sondern bestanden aus stark veränderten Zellen des Grundgewebes, großen mononukleären Wanderzellen und Lymphozyten, aber nur wenigen polynukleären Leukozyten. In den Knötchen fand man immer Bazillen, deren Anordnung unregelmäßig war; sie bildeten Häufchen oder kleine, aus Diplobazillen bestehende Ketten oder lagen vereinzelt. Der Bacillus war färbbar nach Gram. Aus der Leber wurde der Bacillus isoliert. Er wuchs auf allen Nährböden. Gelatine verflüssigte er nicht. Auf Kartoffeln wuchsen die Bazillen wie ein dünner, weißer Rasen. Milch wurde nicht koaguliert. Die Stäbchen waren unbeweglich, die Größe der Bazillen wechselte auf den verschiedenen Nährböden — von Kokkenform bis zu 2 μ Länge. — Der Bacillus war pathogen für Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen. Nach fast jedem Impfmodus gingen die Tiere zugrunde. In der Leber und den Nebennieren rief der Bacillus regelmäßig Knötchenbildung hervor, aber in der Milz fand sich nur regressive Degeneration. Die histologische Untersuchung ergab, daß der Bacillus mit Vorliebe intrazellulär lag und eine nekrotisierende Fernwirkung auf seine Umgebung ausübte.



Mazza und Tensi (1896) haben Mikroorganismen aus der Milz, dem Blut und dem Auswurf eines Kindes gezüchtet, welches an einer durch Empyem-Eiter hervorgerufenen allgemeinen Infektion litt. Der Bacillus hatte Ähnlichkeit mit dem von Pfeiffer beschriebenen; nirgends wurden Kochsche Tuberkelbazillen gefunden.

H. Albrecht (1910) hat ein erkranktes Darmstück (30—40 cm vom unteren Ileum und etwa 15 cm vom Dickdarm, das Coecum samt dem Appendix und dem Anfangsteil des Colon ascendens), von einem 15jährigen Menschen stammend, welches unter der Diagnose Appendicitis von Dr. Bitter in Linz reseziert wurde, untersucht. Die Krankheit soll angeblich nur 3 bis 4 Tage bestanden haben; in der Beschreibung fehlen Angaben über sonstige klinische Symptome ganz. Das untersuchte Darmstück zeigte alle Stadien der Darmerkrankung von der starken Schwellung der Follikelapparate bis zur Geschwürsbildung und Vereiterung, sowie käsig-eitrige Abszeßbildung in den bis zu Walnußgröße angeschwollenen zugehörigen Mesenterialdrüsen. Am stärksten waren die Veränderungen im Bereiche der Ileocöcalklappe. Aus dem Darminhalte, dem Follikel- und Lymphknoteneiter waren durch Färbung nur spärliche, kokkenartige Gebilde, aber keine Tuberkelbazillen festzustellen; ebenso lieferten auch die mit den obigen Materialien beschickten Kulturen keine spezifischen Bazillen. Der Verfasser hat damals den käsig-eitrigen Inhalt der Abszesse auf zwei Meerschweinchen verimpft. Eins von diesen ging nach 10 Tagen ein und zeigte auf beiden peritonealen Blättern gelbliche Knötchen. Das Netz war in der Magengegend zusammengeballt und von Knötchen durchsetzt. Leber und Milz waren beträchtlich geschwollen und zeigten sehr reichliche Knötchenbildung. Die Mesenterialdrüsen waren etwas geschwollen, und auf dem unteren Ileum sah man vergrößerte graue Plaques. An der rechten Lunge hatte sich ein eitergelber, fast hanfkorngroßer Herd mit hämorrhagischem Hof gebildet. Der Autor konnte leicht ein Bacterium aus dem Tierkörper — Herzblut und verschiedenen Organen — rein züchten, das zufolge seines durch genaue Versuche beobachteten Verhaltens zur Gruppe der Erreger der Pseudotuberkulose der Nagetiere gerechnet werden muß. Der Bacillus erwies sich als hoch pathogen für Meerschweinchen, Mäuse, Kaninchen, weiße Ratten bei subkutaner, intraperitonealer und intravenöser Impfung. Durch Verfütterung der Bazillen wurde bei Meerschweinchen das gleiche Bild erzeugt, wie es der menschliche Darm zeigte. Die Veränderungen bei Meerschweinchen waren in der Hauptsache: Anschwellung, Vereiterung und Geschwürsbildung in den follikulären Apparaten, starke Schwellung und Abszeßbildung in den regionären Lymphdrüsen. Bei Katzen trat sowohl nach Verimpfung, als auch nach Verfütterung der Bazillenreinkulturen Knötchenbildung in Lunge, Milz, Leber usw. ein. Das kulturelle Verhalten der gefundenen Bazillen stimmte mit dem der Pfeifferschen Pseudotuberkulosebazillen überein. Das Serum des Patienten agglutinierte den gefundenen Bacillus bis 1:1280. Der Patient soll die Krankheit überstanden haben und genesen sein.

Lorey (1911) berichtet über einen vor kurzem unter dem klinischen Bilde des Typhus abdominalis verlaufenen Krankheitsfall bei einem 53jährigen Mann, der durch einen Bacillus hervorgerufen wurde, welcher alle Merkmale des Pseudotuberkulosebacillus der Nagetiere besitzt, wenngleich Lorey ihn



auch nicht mit Bestimmtheit als einen solchen bezeichnet. Die klinischen Symptome waren hohes, kontinuierliches Fieber (39 bis 40° C) bei anfangs wenig frequentem, dikrotem Puls, starker Kopfschmerz, positive Diazoreaktion und Eiweiß im Harn, Durchfälle, Bronchitis, Milztumor und im weiteren Verlauf typhöse Benommenheit. Dagegen zeigte sich keine Leukopenie, sondern die weißen Blutzellen waren im Gegenteil vermehrt (7200 in 1 ccm). Die Schwellung der Leber nahm allmählich zu und Ikterus trat ein. Der Patient starb am 13. Krankheitstage. Bei der Sektion bemerkte man nicht die für Typhus charakteristischen Veränderungen am lymphatischen Apparate im Darm. Der Magen zeigte neben einer hämorrhagischen Erosion nur eine diffuse Injektion und nahe dem Pyrolus fanden sich eine Anzahl von kleinen Schleimhautdefekten mit markig geschwollenen Rändern. Die Schleimhaut des Darmes zeigte trübe Schwellung und starke Injektion, aber nur vereinzelt ganz kleine, oberflächliche Substanzverluste. An den Follikelapparaten fanden sich dagegen keine Veränderungen. Die Mesenterialdrüsen waren nicht vergrößert, dagegen war die Milz geschwollen und weich. Die Leber war sehr groß. An ihrer Oberfläche sah man eine große Anzahl von stark prominenten, rundlichen (Stecknadelkopf- bis Kirschgröße), graugelblichen Herden (Knötchen), welche sich beim Durchschneiden im Zentrum meistens eitrig erweicht zeigten. Durch die mikroskopische Untersuchung wies der Autor nach, daß der Herd ein nekrotisches Gebilde des Lebergewebes mit nachfolgender demarkierender Eiterung war. Der Verfasser konnte aus dem Blut am 8. Krankheitstage, sowie aus der Leiche von einem Abszeß in der Leber einen Bacillus züchten, welcher, wie durch genaue Versuche erwiesen wurde, kulturell mit dem Pseudotuberkulosebacillus (Pfeiffer) übereinstimmt. Im Tierexperiment erwies sich der Bacillus gegen weiße Mäuse, Kaninchen und Meerschweinchen unabhängig vom Infektionsmodus als stark pathogen. Die Tiere starben binnen wenigen Tagen unter multipler, metastatischer Abszeßbildung in Milz und Leber, welche stark vergrößert waren, sowie auch auf der Serosa des Blinddarms. Hund und Hühner zeigten sich refraktär.

Stelle ich die bei obigen Fällen beobachteten Erscheinungen zusammen, so ergibt sich in anatomischer Hinsicht teils käsige Degeneration, bzw. Knötchenbildung in den Bauchorganen (besonders Leber und Milz), teils Anschwellung und Nekrose der Follikelapparate im Darm, und zwar vorzugsweise im Dünndarm und Blinddarm. Die von du Cajal und Vaillard, Hayem und Brigidi mitgeteilten Fälle nahmen einen raschen tödlichen Verlauf mit akuten Magendarmerscheinungen, der Loreysche Fall mit typhusähnlichen Erscheinungen, während bei dem Fall von Albrecht klinisch eine Appendicitis diagnostiziert wurde. Die Beschreibungen ähneln also klinisch und anatomisch im großen und ganzen dem von mir beobachteten Fall, wenn einzelne von ihnen freilich auch in manchen Punkten Abweichungen von ihm zeigen. Der von du Cajal und Vaillard gefundene pathogene Bacillus verflüssigt die Gelatine, wenngleich er auch nach Gram negativ ist. Hayem kat keine genaue



Beschreibung des von ihm gefundenen Bacillus gegeben. Er macht nur die Angabe, daß er mit denjenigen, welche Manfredi, Charrin, Roger u. a. beschrieben haben, übereinstimmt, ohne hierfür den Nachweis zu erbringen. Doch sind die Ergebnisse der Tierexperimente etwas verschieden von den von mir erzielten Resultaten.

Die von Brigidi und Albrecht beschriebenen Fälle zeigen (besonders bezüglich der Veränderungen im Dünndarm und Blinddarm) fast völlige Übereinstimmung mit meinem Falle. Brigidi stellte kokkenähnliche Mikroben als Erreger fest, die sich nicht kultivieren ließen. Albrecht fand den Pseudotuberkulosebacillus erst in den bei Tieren hervorgerufenen Veränderungen. Ebenso zeigen die von Henle und Wrede angeführten Fälle (Kinder) wohl in den Darmerscheinungen Ähnlichkeit mit meinem Falle; aber die Erreger färbten sich bei beiden nach Gram, und bei Wrede sind außerdem auch die Resultate der Tierversuche, sowie die pathologischen Veränderungen etwas verschieden von meinen Beobachtungen. Bei Mazza und Tensi ist das kulturelle Verhalten des Bacillus nicht genau beschrieben. Baumgarten hat bereits hervorgehoben, daß durch ihre Beobachtungen der Nachweis einer Pseudotuberkulose beim Menschen nicht erbracht ist.

Aus obigen Darlegungen geht hervor, daß die Infektion bei den bisher beschriebenen Fällen anscheinend durch verschiedene Bazillen hervorgerufen worden ist.

Cipollina hat bereits den Vorschlag gemacht, schematisch von dem „typischen" Pseudotuberkulosebacillus der Nagetiere die „atypischen" abzusondern, die sich durch Gramfestigkeit und Gelatineverflüssigung von jenem unterscheiden. Entsprechend diesem Vorschlag hat Wrede in seiner gruppierenden Zusmmenstellung der Fälle von bazillärer Pseudotuberkulose bei Menschen und Tieren nur auf das Verhalten gegenüber der Gramschen Färbung und auf die Fähigkeit, Gelatine zu verflüssigen. Rücksicht genommen. Er kam dabei zu folgender Einteilung:

1. Nach Gram entfärbt, Gelatine nicht verflüssigt.
2. Gelatine nicht verflüssigt, gramfest.
3. Gelatine verflüssigt, nach Gram entfärbt.

Ich will hier natürlich diese Einteilung nicht als absolut zutreffend hinstellen, da die diesbezüglichen Beschreibungen in der Literatur nicht nur mangelhaft sind, sondern auch manche Beschreibungen mir im Original nicht zugänglich waren; soviel aber dürfte jedenfalls als erwiesen gelten, daß es verschiedene Arten von Pseudotuberkulosebazillen gibt. Wrede hat dabei außerdem darauf aufmerksam gemacht, daß im allgemeinen die Gruppen der Bazillen den Tierarten entsprechen, von denen



das Ausgangsmaterial gewonnen wurde. Zu Gruppe 1 hat er alle spontanen Epizootieen von Meerschweinchen und Kaninchen, ferner die spontanen Erkrankungen bei Hasen und Vögeln, außerdem einen angeblich bei einer Kuh konstatierten Krankheitsfall gerechnet. Zu Gruppe 2 gehören seiner Meinung nach die beim Menschen, Rind, Schaf und Schwein gefundenen Bazillen, und zu Gruppe 3 nur die aus menschlichem Material gewonnenen Stämme. Die bei Menschen gefundenen Stämme gehören seiner Ansicht nach also alle zu Gruppe 2 und 3. Hiermit steht aber im Widerspruch, daß die von Lorey, Albrecht und mir beschriebenen Bazillen unstreitig zu Gruppe 1 gehören, womit also bewiesen wäre, daß die Infektion beim Menschen auch durch Bazillen der Gruppe 1 („typischer" Stamm nach Cipollina, d. h. Pseudotuberkulosebazillen der Nagetiere) hervorgerufen werden kann.

Wie ich oben gesagt habe, waren die pathologischen Veränderungen des Darms und der Mesenterialdrüsen bei meinem Falle nicht so stark wie bei dem Falle von Albrecht, bei welchem die geschwollenen Follikel Geschwürsbildung zeigten. Diese Veränderungen erinnern an die von Charrin und Mosny an Kaninchen gemachten Beobachtungen. Die Ursache der Erkrankung war eine spontane Infektion mit Pseudotuberkulosebazillen; in den von ihnen angestellten Tierversuchen zeigten die Tiere dieselbe charakteristische Appendix- und Blinddarmentzündung mit Anschwellung des Follikelapparates und der Mesenterialdrüsen. Bei den von mir an Kaninchen vorgenommenen Versuchen konnte ich diese Veränderungen nicht feststellen; wohl aber beobachtete ich sie bei einigen Meerschweinchen. Bei dem Loreyschen Falle waren die Darm- und Milzerscheinungen ganz unbedeutend; dagegen war die Knötchen- bzw. Abszeßbildung sehr ausgeprägt. Delbanco berichtet in Übereinstimmung hiermit, daß sich bei auf spontane Weise infizierten Meerschweinchen auf den Darmwänden keine Knötchenbildung zeigte. Er gibt für diese Erscheinung die sehr wahrscheinlich klingende Erklärung, daß die Bazillen durch die Darmwand in die Lymphgefäße und weiter in die Drüsen wandern, wo sie tiefgreifende Veränderungen hervorrufen, und von dort durch die Lymphgefäße in die Leber, Milz und Brusthöhle eindringen. Die pathologischen Veränderungen würden demnach je nach dem Falle und dem Krankheitsstadium etwas verschieden sein können. Was die Histologie der Veränderungen betrifft, so stellen sie sich dar als eine rasch eintretende Nekrose der Gewebe, hierin stimmen die Meinungen der genannten Autoren überein. Die Ursache der Nekrose findet Lorey in einer Verstopfung der Kapillaren durch Bakterienembolien, was eine Nekrose des Lebergewebes mit nachfolgender demarkierender Eiterung zur Folge hat. Doch wäre zu einem sicheren Urteil hierüber — wie

Pfeiffer bemerkt — eine weitgehende Berücksichtigung der chemischen Wirkungen erforderlich. Am Schlusse dieses Abschnittes möchte ich noch einmal hervorheben, daß die wesentlichsten anatomischen Kennzeichen der Pseudotuberkulose beim Menschen Knötchenbildung und käsige Nekrose in verschiedenen Organen sind. In histologischer Hinsicht bilden die Knötchen das Bild einer rasch eintretenden Nekrose der Gewebe, deren Bild von der echten Tuberkulose deutlich verschieden ist.

Darüber, auf welche Weise die Infektion mit den Erregern der Pseudotuberkulose beim Menschen erfolgt, ist bisher sehr wenig bekannt geworden. Legt man bei den erwähnten Fällen auf die anatomischen Veränderungen besonderes Gewicht, so fallen besonders die starken Veränderungen im Dünndarm und Coecum auf bei den Fällen von Brigidi, Hayem und Albrecht, sowie bei den Fällen von Henle und Wrede die Krankheitsherde im Magen-Darmtraktus und in den Mesenterialdrüsen, außerdem der choleraähnliche Verlauf in dem von du Cajal und Vaillard beschriebenen Fall. Henle nahm an, daß die von ihm untersuchten Kinder von den Nabelvenen aus infiziert worden wären, und Wrede war der Ansicht, das von ihm untersuchte Kind wäre dadurch erkrankt, daß es das abnorme Sekret im Geburtswege schluckte. (Aber die Mutter zeigte im ersten Falle keine besonderen Erscheinungen, und im zweiten Falle litt die Mutter nur an leichtem Puerperalfieber.) Albrecht hat aus den Resultaten seiner Tierversuche gefolgert, daß die Infektionserreger durch eine Katze, die erkrankte Mäuse oder Ratten gefressen, und die Bazillen in den Fäces ausgeschieden hätte, übertragen wurde; doch finden sich über den Zustand dieser Katze in seiner Beschreibung keine Angaben. Lorey ist der Meinung, daß der Erreger vom Verdauungskanal aus, in welchen er vielleicht durch krankes Fleisch gelangte, in den Körper eingedrungen ist. Bei meinem Falle fanden sich auch die bedeutendsten Veränderungen im Darm, und zwar in seiner ganzen Länge vom Ileum bis zum Coecum. Ob die Entzündung der Mandeln Zusammenhang mit der Infektion hatte, kann ich nicht entscheiden. Jedenfalls fehlte eine Anschwellung der Halsdrüsen. Pfeiffer nimmt an, daß die Infektion durch seinen Bacillus bei spontanen Erkrankungen der Nagetiere wahrscheinlich von den Verdauungsorganen ausgeht. Später hat Delbanco diese Annahme bestätigt, indem er bei einer unter Meerschweinchen ausgebrochenen Pseudotuberkulose-Epizootie in dem Futter die Ursache der Erkrankung feststellte. In Übereinstimmung hiermit möchte auch ich die Vermutung aussprechen, daß bei dem von mir beobachteten Falle, dessen Erreger mit dem Pfeifferschen Bacillus fast ganz übereinstimmt, die Infektion vom Verdauungstraktus aus erfolgte.



Schlußsätze.

1. Der Bacillus, welcher in dem Blut des von mir untersuchten Kranken gefunden wurde, ist zweifellos der Erreger der Krankheit. Nach seinen biologischen Eigenschaften, den Ergebnissen der Tierversuche und den pathologisch-histologischen Untersuchungen gehört er zu den Pseudotuberkulosebazillen, womit ein weiterer Beweis für das Vorkommen der bazillären Pseudotuberkulose bei Menschen erbracht ist.

2. Der von dem Kranken gewonnene Pseudotuberkulosebacillus[1] ist als identisch mit dem Pfeifferschen Pseudotuberkulosebacillus der Nagetiere zu betrachten.

[1] Vgl. auch die nächste Arbeit.

Literatur-Verzeichnis.

Albrecht, *Wiener klin. Wochenschrift.* 1910. Nr. 2.

Apostolopoulos, *Arbeiten a. d. Gebiete d. pathol. Anatomie u. Bakteriologie aus dem pathol. Institut zu Tübingen.* 1896. Bd. II. — Ref. *Centralblatt f. allgem. Pathologie.* 1897. Bd. II.

Bettencourt, *Archivos de medicina.* 1897. — Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* 1897. Bd. XIII.

Brigidi, *Gazetta degli ospedali.* 1893. Vol. XIV.

Charrin, *Compt. rend. de la soc. biol.* 1897.

Chantemesse, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1887. Nr. 3.

Cipollina, *Annali d'Igiene Sperimentale.* Vol. X. — Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* 1900. Bd. XVI.

J. Courmont, *Congrès de la Tuberkulose.* Paris 1893.

P. Courmont, *Arch. de Méd. expér. et d'Anatomie path.* T. X. — *Compt. rend. de la soc. de biolog.* Nr. 35. — Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* 1897. Bd. XIII u. 1898. Bd. XIV.

Delbanco, Zieglers *Beiträge.* 1896. Bd. XX.

Disse u. Taguchi, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1885 u. 1886.

Du Cajal u. Vaillard, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1891. — *Moderno zooiatro.* 1896. — Autoref. im *Centralblatt f. Bakteriologie.* Bd. XXI.

Dieterlen, *Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt.* 1909. Bd. XXX.

Eberth, *Fortschritte der Medizin.* 1885. Nr. 22. — Virchows *Archiv.* 1885. Bd. C u. 1886. Bd. CIII.

Eberth u. Preisz, *Ergebnisse der allgem. Pathologie usw.* von Lubarsch u. Ostertag. 1896.

Eisenberg, *Bakteriolog. Diagnostik.* 1891. 3. Aufl.

Flügge, *Die Mikroorganismen.* 1896. 3. Aufl.

Grabert, Kolle u. Wassermanns *Handbuch der pathog. Mikroorganismen.* 1903. Bd. III.

Grancher, et Ledoux-Lebard, *Arch. de méd. expér. et d'Anatomie pathol.* 1889. — Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* 1889. Bd. V.

Günther, *Einführung in das Studium der Bakteriologie.* 1905.

Hayem, *La Semaine méd.* 1891. Nr. 35.

Henle, *Arbeiten a. d. pathol. Institut in Göttingen.* 1903.

Hutyra u. Marck, *Spezielle Pathologie u. Therapie der Haustiere.* 1910.

Kitt, *Bakterienkunde.* 1903.



Legrain, *Le Bulletin méd.* 1891. Nr. 89. — Ref. *Centralblatt f. Bakteriol.* 1892. Bd. XII.

Lignières, *Bull. de la soc. centr. de méd. vét.* 1898.

Lorey, *Diese Zeitschrift.* 1911. Bd. LXVIII.

Manfredi, *Fortschritte der Medizin.* 1886. Nr. 22.

Mallassez et Vignal, *Arch. de physiol. norm. et pathol.* 1883. — Ref. *Fortschritte der Medizin.* 1884.

Mazza u. Tensi, *Gaz. med. di Torino.* Vol. XLVII. — Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* 1896. Bd. XII.

Migula, *System der Bakterien.* 1900. Bd. II.

Mosny, *Compt. rend. de la soc. biol.* 1897.

Nocard, *Ebenda.* Paris 1889. — Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* 1889. Bd. V.

A. Pfeiffer, *Über die bazilläre Pseudotuberkulose bei Nagetieren.* Leipzig 1889.

Parietti, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1890. Nr. 19.

Preisz, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1894. Vol. VIII.

Vincenzi, *Archivio per le Scianze med.* 1889. Vol. XIII.

Woronoff u. Sineff, *Centralbtatt f. allgem. Pathologie.* 1897. Bd. VIII.

Wrede, Zieglers *Beiträge.* 1902. Bd. XXXII.

Zagari, *Reforma medicina.* 1889. — Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* 1889. Bd. V. — Ref. *Centralblatt f. Bakteriologie.* 1890. Bd. VIII.



Erklärung der Abbildungen.

(Taf. IV—VII.)

Tafel IV.

Durchschnitt durch ein ein Knötchen enthaltendes Leberstück. Färbung und Vergrößerung wie Tafel VII, Fig. 1. — *A* Nekrotischer Abschnitt im Knötchenzentrum. — *B* Infiltrationszone — *C* Zusammengedrängte Leberzellen — *D* Glissonsche Kapsel.

Tafel V.

Durchschnitt durch die Milz (ein von nekrotischen Herden durchsetztes Stück). Färbung und Vergrößerung wie Taf. VII, Fig. 1. — *A* Nekrotisches Zentrum in einem Herde. — *B* Infiltrationszone. — *C* Zusammengedrängte Pulpazellen. — *D* Degenerierte Gefäßreste. — *E* Hyperplasierte Follikel

Tafel VI.

Durchschnitt durch einen geschwollenen Solitärfollikel im Ileum. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Vergrößerung: Zeiss Okular, 2. Objektiv, A. A. — *A* Nekrotische Zone. — *B* Infiltrationszone. — *C* Die in Koagulationsnekrose verfallene Schleimhaut. — *D* Erweiterte und gefüllte Blutgefäße. — *E* Submukosa (etwas degeneriert).

Tafel VII.

Fig. 1. Durchschnitt durch eine Mesenterialdrüse. Färbung mit Karbolthioninlösung. Vergrößerung wie oben. — *A* Lymphozyten; gesunder Teil der Drüse. — *B* Häufchen von Pseudotuberkulosebazillen. — *C* In Degeneration begriffene Granulationszellen. — *D* Nekrotische Zone.

Fig. 2. *A* Bacillus der Pseudotuberkulose (24 stünd. Kultur auf Serumagar.) Vergrößerung: Zeiss Okular, 2. Objektiv, Immersion $^1/_{12}$. Methylenblaufärbung. — *B* Desgleichen. Kettenbildung (48 stündige Kultur in Bouillon). Ansicht eines hängenden Tropfens. Vergrößerung: ebenso wie oben.



[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ zu Berlin.]
(Direktor: Geh. Obermed.-Rat Prof. Dr. Gaffky.)
(Abteilungsvorsteher: Prof. Dr. Lentz.)

Vergleichende Untersuchungen über den Bacillus der Pseudotuberkulose.

Von

Dr. **K. Saisawa**,
Tokio.

Im Anschluß an die vorhergehende Arbeit möchte ich im folgenden noch kurz über die Ergebnisse meiner Versuche berichten, die ich im Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ in Berlin auf Anregung von Hrn. Prof. Dr. Lentz ausgeführt habe. Die von mir festgestellten Befunde dürften vielleicht von einigem Interesse sein; denn seit Preisz vor etwa 18 Jahren vergleichende Untersuchungen über vier von Tieren stammende Pseudotuberkulosebazillen anstellte, ist über derartige Untersuchungen nur wenig bekannt geworden. Meine Absicht war zunächst, meinen aus Japan mitgebrachten Stamm mit dem von Geheimrat A. Pfeiffer von einem rotzverdächtigen Pferde gezüchteten Stamme zu vergleichen, mit welchem er nach allen Beschreibungen fast ganz übereinstimmt (vgl. vorige Arbeit). Leider konnte ich diesen Bacillus nicht mehr erhalten. Deshalb habe ich zu meinen vergleichenden Untersuchungen 1. einen mir von Geheimrat Prof. R. Pfeiffer aus Breslau übersandten, 2. den von Abel aus Meerschweinchen gezüchteten Stamm aus der Kràlschen Sammlung, 3. den von Dr. Lorey-Hamburg, und 4. den von Prof. Albrecht-Wien gefundenen, vom Menschen stammenden Bacillus herangezogen, über welche letzteren ich in meiner vorstehenden Arbeit kurze Literaturnotizen gebracht habe. Im folgenden berichte ich über meine Resultate.



Morphologie und kulturelles Verhalten.

Eine Vergleichung der fünf Bazillenstämme in 24 Stunden alten Kulturen auf schwach alkalischem Agar ergab im hängenden Tropfen und in Fuchsin gefärbten Deckglastrockenpräparaten hinsichtlich ihrer Größe und Gestalt fast völlige Übereinstimmung; sie waren alle pleomorph; neben kleinen Kokkenformen sah man deutliche Stäbchenformen. Der Pfeiffersche, der Albrechtsche und mein Stamm glichen sich ganz. Der Loreysche Stamm war rundlicher und größer, und der Abelsche etwas kleiner als jene. Bei allen war die Diploform vorherrschend. In flüssigen Nährböden, z. B. in Bouillon, hatten sie meist Stäbchenform und bildeten kürzere oder längere Ketten. Sie zeigten keine Eigenbewegung, und die Gramsche Färbung fiel negativ aus. In mit Löfflerschem Methylenblau oder Karbolfuchsinlösung gefärbten Trockenpräparaten färbten sich beide Enden der Bazillen manchmal stärker, während der mittlere Teil sich fast gar nicht färbte (Polfärbung). Besonders gut konnte man das in Ausstrichen aus kranken Geweben sowie von Gewebesaft mittels der Sobernheimschen Polfärbungsmethode nachweisen.

Auch in der Kultur auf künstlichen Nährböden stimmte mein Stamm mit den anderen überein. Eine unwesentliche Abweichung zeigte nur der Abelsche Stamm. Er bildete in Bouillon einen starken flockigen Niederschlag, während die obere Schicht der Flüssigkeit fast klar blieb. Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich, daß die Bazillen durch die bei diesem Stamm besonders stark vorhandenen schleimigen Stoffwechselprodukte zusammengeklebt sind. Bei längerem Stehen der Bouillonkultur bildete sich eine Kahmhaut, doch kam es nicht zur Stalaktitenbildung wie beim Pestbacillus. Die Kulturen entwickelten einen faden Geruch. Die Indolreaktion — geprüft nach Kitasato und Ehrlich — fiel bei allen Stämmen negativ aus.

Verhalten in Testnährböden: Milch wird nicht koaguliert, Neutralrotagar (Traubenzucker) zeigt keine Gasbildung und verfärbt sich nicht; Lackmusmolke und Milchzuckernutroselösung zeigen nach 1 Tage eine deutlich blaue Farbe, die später noch etwas stärker wird; dagegen zeigen die Bazillen in Traubenzuckernutroselösung deutliche Säurebildung.

Selbst auf stark alkalischem Agar (1 Prozent) wachsen alle Bazillen im Brutofen ziemlich gut. Sie gedeihen sowohl bei 20 bis 37° gut, als auch bei niederen Temperaturen, z. B. entwickeln sie sich auf gewöhnlichem Agar sogar im Eisschrank (8 bis 10° C) nach 7 Tagen. In verschiedenen kohlehydrathaltigen Nährböden (2 Prozent Pepton-, 1·5 Prozent Kohlehydrat-, 0·5 Prozent Kochsalzlösung, dazu Lackmuslösung) zeigen alle Bakterien dasselbe Verhalten: Dextrose, Maltose, Lävulose, Galaktose, Arabinose, Rhamnose und Mannit werden von ihnen unter Säurebildung



vergoren, Laktose, Saccharose, Inulin, Dulcit, Sorbit, Inosit, Erythrit, Raffinose und Adonit dagegen nicht angegriffen. Die weiteren Beobachtungen über das Verhalten der Bazillen stimmen im wesentlichen mit dem in meiner ersten Arbeit Mitgeteilten, sowie mit den diesbezüglichen Veröffentlichungen von Albrecht und Lorey überein. Schließlich habe ich auch auf 2 und 3 Prozent Kochsalz enthaltendem Agar Kulturen angelegt. Bei 2 Prozent Kochsalzgehalt des Nährbodens zeigten die Bazillen ein kümmerliches Wachstum, auf dem 3 prozent. Kochsalzagar dagegen waren nach 3 Tagen keine sichtbaren Kolonien entstanden. Die Formen der auf dem ersten Nährboden gewachsenen Bazillen weichen zum Teil erheblich von der Normalform ab. Man sieht überwiegend längliche, fast spindelförmige Stäbchen. Manchmal sind sie von auffallender Länge, oft zu zweien, wie in Teilung begriffen, zusammenhängend. Häufig sieht man auch abnorm große, ovale oder mehr runde Formen. Bei der Färbung mit Karbolfuchsin und Löfflerschem Methylenblau färben sich besonders häufig die Enden, manchmal aber auch einige Stellen im Innern tiefer. Die eigentümliche, unförmige Gestalt, wie sie die Involutionsformen von Pestbazillen zeigen, konnte ich aber nicht nachweisen.

Tierversuche.

In meiner vorigen Arbeit habe ich ausführlich über Versuche mit meinem Pseudotuberkulosebazillenstamm berichtet. Im folgenden will ich in der Hauptsache über die Ergebnisse meiner mit den anderen vier Stämmen an Nagetieren — Kaninchen, Mäusen, Meerschweinchen und Ratten — vorgenommenen Versuche berichten. Besonderes Gewicht habe ich gelegt auf eine genaue vergleichende makroskopische Beobachtung der pathologisch-anatomischen Veränderungen der einzelnen Organe. In folgender Tabelle sind die wichtigsten Veränderungen zusammengestellt.

Tabelle I.
Subkutane Impfung von Meerschweinchen.

Stamm	Gewicht des Meerschweinch. in grm	Einverleibte Dosis lebender 24stünd. Agarkultur	Ausgang	Pathologisch-anatomische Veränderungen
Pfeifferscher Stamm	350	2 Ösen	nach 12 Tagen †	Impfstelle stark geschwollen, eine dicke, eitrige, nekrotische Masse enthaltend. Netz zusammengerollt, auf ihm konfluierende Knötchen, Mesenterialdrüsen geschwollen. In der Lunge hier und da kleine Knötchen. Darmfollikel vergrößert.



Tabelle I. (Fortsetzung.)

Stamm	Gewicht des Meerschweinch. in grm	Einverleibte Dosis lebender 24stünd. Agarkultur	Ausgang	Pathologisch-anatomische Veränderungen
Abelscher Stamm	340	2 Ösen	nach 14 Tagen †	Impfstelle, Netz und Leber wie vorher. Milz stark vergrößert und auf ihr zahlreiche miliar- bis hirsekorngroße Knötchen. Lunge entzündlich und ödematös, auf ihr viele Knötchen. Peribronchialdrüsen auch vergrößert.
Albrecht-scher Stamm	280	„	nach 9 Tagen †	Impfstelle geschwollen, narbiges Aussehen. Leber und Milz zeigen unzählbare kleine Knötchen. In der Lunge keine Knötchen. Darmfollikel vergrößert.
Loreyscher Stamm	295	„	nach 10 Tagen †	Impfstelle wie bei Nr. 1. Netz strangartig zusammengeschrumpft. Leber, Milz, Lunge wie bei Nr. 1. Mesenterial- u. Peribronchialdrüsen geschwollen, darauf einige sehr kleine Knötchen.
Saisawascher Stamm	320	„	nach 12 Tagen †	Impfstelle stark geschwollen und narbig geschrumpft. Schnittfläche eitrig-nekrotisch. Leber und Milz sind von zahlreichen Knötchen durchsetzt. In der Lunge wenige Knötchen. Mesenterialdrüsen vergrößert.

Wie man aus Tabelle I sieht, gingen die Meerschweinchen bei subkutaner Impfung unter Abmagerung in 9 bis 14 Tagen zugrunde. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen zeigen bei allen Bazillenstämmen fast das gleiche Bild. Die Impfstellen sind stark geschwollen. Bei dem Pfeifferschen, dem Abelschen und dem Loreyschen Stamm sind die eitrigen Veränderungen stärker als bei den anderen Stämmen. Die Bauchorgane, und zwar die Leber und Milz, sind stark entzündlich vergrößert; auf ihnen sind stets weiß-gelbliche Knötchenbildungen vorhanden. In der Lunge bemerkt man mehr oder weniger zahlreich kleine Knötchen, mit Ausnahme des Albrechtschen Falles. In der Niere ist kein Knötchen vorhanden. Das Klatschpräparat eines Knötchens zeigt, daß es meist aus mehr oder weniger stark degenerierten Rundzellen und aus wenigen schmale oder blasige Kerne besitzenden Zellelementen besteht. Hier und da sieht man kleine und große Häufchen von kokkenförmigen Bazillen. Auch konnte ich aus den Knötchen und dem Blut, sowie aus der Pleura- und Peritonealflüssigkeit die Bazillen wieder züchten.

Intraperitoneale Impfung von Meerschweinchen.

Ich habe von jedem Stamm je 1 Öse 24stündiger lebender Agarkultur in die Bauchhöhle der Meerschweinchen (Körpergewicht 280 bis 350 grm) eingespritzt. Die mit dem Pfeifferschen und dem Albrechtschen Stamm geimpften Meerschweinchen starben nach 3 Tagen; das mit dem Abelschen Stamm infizierte nach 4 Tagen und das mit dem Loreyschen Stamm geimpfte nach 5 Tagen. Die Sektionsbefunde ergaben in allen Fällen fast gleiche anatomische Veränderungen. Die Bauchhöhle enthielt mehr oder weniger reichlich rötlich-gelbes Exsudat. Die Leber und Milz waren vergrößert. Die Nieren waren ebenfalls entzündlich hyperämisch. Das Netz war bei allen Tieren aufgerollt und strangartig geschrumpft. Es war mit kleineren und größeren gelblich-weißen Knötchen durchsetzt. Darmserosa, Harnleiter und die anhängenden Organe waren blutreich, ödematös. Die Mesenterialdrüsen waren manchmal vergrößert. In der Pleurahöhle sowie im Perikard hatte sich etwas Flüssigkeit angesammelt. Die Lungen waren hyperämisch. Es zeigten sich also in erster Linie Exsudate in den serösen Höhlen und starke entzündliche Erscheinungen in den Bauchorganen. Knötchenbildung fand ich indessen nur auf dem Netze.

Tabelle II.
Intraperitoneale Impfung von Kaninchen.

Stamm	Gewicht des Kaninchens in grm	Verimpfte Dosis lebend. Agarkultur	Ausgang
Pfeifferscher Stamm	1800	3 Ösen	nach 14 Tagen †
Abelscher Stamm	2050	„	„ 20 „ †
Albrechtscher Stamm	2100	„	„ 11 „ †
Loreyscher Stamm	1900	„	„ 13 „ †
Seisawascher Stamm	2000	„	„ 10 „ †

Nach intraperitonealer Infektion starben Kaninchen also binnen 10 bis 20 Tagen. Die anatomischen Veränderungen waren fast die gleichen, wie ich sie bei meinem Fall natürlicher Infektion beim Menschen und bei den Meerschweinchen nach subkutaner Einspritzung gesehen hatte. Die Bauchhöhle enthielt ein gelbliches Exsudat, und das Netz war nach oben strangartig zusammengerollt. Auf der Leber, Milz und Lunge waren zahlreiche und sehr charakteristische Knötchen. Bei den nach längerer Zeit gestorbenen Kaninchen — Pfeifferscher und Abelscher Stamm — war die Milz bedeutend vergrößert. Bei dem mit dem Abelschen Stamm



infizierten Tiere bemerkte ich auf ihr erbsengroße Knoten mit einem dick-eitrigen Inhalt. Auch in der Lunge fanden sich verhältnismäßig große Knötchen. Bemerkenswert war ferner die Knötchenbildung im Knochenmark der Rippen und des Sternums. Schon durch die Knochenwand hindurch konnte ich hier eine größere Anzahl gelblich-weißer Fleckchen erkennen. Bei den mit dem Pfeifferschen, Abelschen und Albrechtschen Stamme behandelten Tieren konnte ich ferner Hyperplasie der Follikel im unteren Teil des Ileums und in der Ileocöcalgegend konstatieren; doch war keine Geschwürsbildung eingetreten. Auf der Niere hatten sich bei den mit dem Abelschen und Albrechtschen Stamm infizierten Kaninchen einige miliare Knötchen gebildet. Die Mesenterial- und Peribronchialdrüsen waren vergrößert.

Versuche an weißen Mäusen.

Nach subkutaner Impfung mit $^1/_2$ Öse lebender Bazillen starben die Mäuse in 8 bis 11 Tagen. Wenngleich auch die Befunde bei der Sektion nicht so auffallend waren wie bei den Meerschweinchen und Kaninchen, so waren doch Leber und Milz deutlich vergrößert, und ich bemerkte auf ihnen mehrere kleine, oberflächlich sitzende Knötchen. Die Lunge war hyperämisch, doch konnte ich auf ihr keine Knötchen entdecken.

Nach intraperitonealer Einspritzung von $^1/_2$ Öse lebender Kultur starben die Mäuse binnen 2 bis 3 Tagen. Es fanden sich Exsudat und fibrinöse Massen in der Bauchhöhle sowie eine entzündliche Schwellung der Bauchorgane, sonst aber keine bemerkenswerten Veränderungen.

Versuche an Ratten.

Nach intraperitonealer Einspritzung von $1^1/_2$ Öse lebender Bazillen gingen die Ratten in 4 bis 8 Tagen zugrunde. Das Netz schrumpfte zusammen wie bei den Meerschweinchen und war mit einer käsigen eitrigen Masse bedeckt. Die Leber und noch mehr die Milz waren ver-vergrößert. Weiter zeigte sich keine bemerkenswerte Veränderung. Bei subkutanen Impfungen (einverleibte Dosis 2 Ösen) blieben alle Tiere am Leben; sie wurden dann nach 20 Tagen getötet und seziert, es fanden sich jedoch keine pathologischen Veränderungen bei ihnen.

Aus obigen Tierexperimenten geht hervor, daß die Pathogenität aller untersuchten Bakterienstämme gegenüber Nagetieren, besonders Meerschweinchen, Kaninchen und Mäusen annähernd gleich ist. Besonders

ist die reichliche Knötchenbildung in den Bauchorganen, in der Leber und Milz auffallend. Bei den mit dem Pfeifferschen und Abelschen Stamm infizierten Tieren war die weit vorgeschrittene eitrige Einschmelzung der Knötchen bemerkenswert. Die Ratten zeigten bei meinen Versuchen in den Bauchorganen keine deutliche Knötchenbildung, während im Gegensatz hierzu Albrecht auch bei ihnen Knötchenbildung festgestellt haben will.

Verhalten der Bakterien gegen Immunserum.

Um die Immunitätsreaktionen an den Bazillen zu prüfen, habe ich Kaninchen mit den von mir untersuchten Stämmen auf intravenösem Wege immunisiert. Dazu wurden von 24 stündigen Agarkulturen Kochsalzaufschwemmungen hergestellt und 1 Stunde lang auf 58° C erwärmt, so daß, wie die angestellten Kontrollen ergaben, die Bazillen sicher abgetötet waren. Als Anfangsdosis verimpfte ich $^1/_4$ Öse Agarkultur; in allmählich ansteigender Dosis gab ich den Tieren im ganzen mit acht Einspritzungen 10 Ösen Kultur. Die abgetöteten Bazillen wirkten auf Kaninchen stark giftig. Oft starben schon mehrfach vorbehandelte Tiere nach einer Einspritzung von 2 bis 3 Ösen plötzlich oder gingen unter starker Abmagerung ein. Ich habe die Einspritzungen an zwei Serien von Kaninchen gemacht, und auf diese Weise von jedem Stamm 2 Sera gewonnen. Da diese Sera bei der Auswertung fast gleiche Resultate lieferten, gebe ich im folgenden nur die Resultate von je einem Serum wieder.

1. Agglutinationsreaktion.

Die Agglutinationsversuche habe ich, wie die Tabellen IIIa bis IIIe zeigen, so ausgeführt, daß ich alle fünf Stämme mit allen Seris kreuzweis austitrierte. Dazu füllte ich zunächst in die Röhrchen 0·5 ccm fallender Serumverdünnungen und gab dazu in jedes Röhrchen 0·5 ccm einer Bazillenaufschwemmung von 1 Öse Kultur in $^1/_2$ ccm Kochsalzlösung. Dadurch wurde das in den Röhrchen enthaltene Serum auf die Hälfte der ursprünglich vorhandenen Konzentration verdünnt, und jedes Röhrchen enthielt nun in 1 ccm Serumverdünnung 1 Öse Bazillenkultur. Ich war zu diesem Verfahren dadurch gezwungen, daß die Kulturen sich schlecht verrieben und krümelten; die dabei entstehenden Bröckel sanken bei kurzem Stehen der Aufschwemmungen zu Boden, nur bei dem Abelschen Stamm mußte die Aufschwemmung kurze Zeit zentrifugiert werden. Die Beurteilung der Reaktion geschah, nachdem die Agglutinationsproben 24 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden hatten, makroskopisch.



Tabelle III.

a) Agglutinationsversuch mit Pfeifferschem Serum.

Stamm	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	0
Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	—	—	—
Saisawa	+	+	±	—	—	—	—	—	—
Abel	+	+	+	—	—	—	—	—	—
Albrecht	+	+	+	—	—	—	—	—	—
Lorey	+	+	+	±	—	—	—	—	—

b) Agglutinationsversuch mit Saisawaschem Serum.

Stamm	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	0
Saisawa	+	+	+	+	+	+	±	—	—
Pfeiffer	+	+	+	±	—	—	—	—	—
Abel	+	+	+	+	—	—	—	—	—
Albrecht	+	+	+	—	—	—	—	—	—
Lorey	+	+	+	±	—	—	—	—	—

c) Agglutinationsversuch mit Abelschem Serum.

Stamm	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	0
Abel	+	+	+	+	+	+	+	—	—
Pfeiffer	+	+	+	+	+	+	—	—	—
Saisawa	+	+	+	+	+	±	—	—	—
Albrecht	+	+	+	+	+	±	—	—	—
Lorey	+	+	+	+	+	±	—	—	—

d) Agglutinationsversuch mit Albrechtschem Serum.

Stamm	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	0
Albrecht	+	+	+	+	+	+	±	—	—
Pfeiffer	+	+	+	±	—	—	—	—	—
Saisawa	+	+	+	±	—	—	—	—	—
Abel	+	+	+	—	—	—	—	—	—
Lorey	+	+	+	—	—	—	—	—	—

e) Agglutinationsversuch mit Loreyschem Serum.

Stamm	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	0
Lorey	+	+	+	+	+	+	—	—	—
Pfeiffer	+	+	+	—	—	—	—	—	—
Saisawa	+	+	±	—	—	—	—	—	—
Abel	+	+	±	—	—	—	—	—	—
Albrecht	+	+	±	—	—	—	—	—	—

Aus den Tabellen IIIa bis IIIe geht hervor, daß der Agglutinationstiter der Immunsera gegenüber dem homologen Stamme trotz vorsichtigen Verfahrens bei der Immunisierung und trotz Darreichung von ziemlich großen Mengen Bazillen verhältnismäßig niedrig ist. So beträgt der

Endtiter bei dem Pfeifferschen und Loreyschen Serum 1:1000, bei dem Abelschen Serum erreicht er 1:2000, und bei den anderen Seris (Saisawa und Albrecht) kaum 1:2000. Die vier Sera (Pfeiffer, Saisawa, Lorey, Albrecht) agglutinieren die heterologen Stämme bedeutend schwächer als die homologen Stämme, so daß die Reaktion erst in einer etwa 10- bis 20fachen Serumkonzentration eintritt. Dagegen wirkt das Abelsche Serum gegen alle Stämme fast gleich stark, wenn auch gegen die heterologen nicht ganz bis zu seinem Endtiter. Den Versuch habe ich ferner so wiederholt, daß ich die Röhrchen etwa 20 Stunden lang im Brutofen bei 37° C oder 3 Stunden lang bei 50° C stehen ließ. Bei diesen beiden Verfahren fielen die Reaktionen etwas deutlicher und stärker aus, doch trat kein Steigen des Titers ein. Dieser Ausfall der Agglutinationsprüfung ist sehr auffallend; er deutet auf eine große Verschiedenheit im Rezeptorenapparat dieser doch sicher sehr nahe verwandten, wenn nicht identischen Bakterienstämme hin. Die meisten gemeinsamen Rezeptoren scheint der Abelsche Stamm zu besitzen, während die anderen Stämme deren nur sehr wenige aufweisen. Notwendigerweise drängt sich hier die Frage auf, ob es sich bei den fünf untersuchten Stämmen tatsächlich nur um verwandte, nicht identische Stämme handelt, oder ob bei den Bazillen der Pseudotuberkulose der Nager der Rezeptorenapparat bei den verschiedenen Stämmen so verschieden ausgebildet ist, daß die Agglutinationsreaktion für ihre Identifizierung ungeeignet ist. Um diese Fragen zu prüfen, habe ich noch folgende Reihe weiterer Untersuchungen angeschlossen. Die Prüfung der Agglutinabilität der fünf Stämme gegenüber verschiedenen normalen menschlichen und tierischen Seris — Kaninchen, Meerschweinchen, Pferd, Hammel, Affe — ergab keine Anhaltspunkte, da selbst in stärkeren Serumkonzentrationen (z. B. 1:10) bei keinem der Stämme Agglutination auftrat. Das Gleiche gilt von dem Verhalten der Bazillen gegenüber Pestserum aus dem Pasteurschen Institut. Nur in starker Serumkonzentration (1:10) bemerkte ich gelegentlich eine schwache, undeutliche Reaktion. Diese Beobachtung steht in einem Gegensatz zu der von Zlatogoroff, der bei den von ihm geprüften zwei Stämmen noch in Serumverdünnungen von 1:200 bis 1:500 — d. h. fast bis zu demselben Titer wie bei Pestbazillen — deutliche positive Reaktionen gesehen haben will.

Wenn auch meine Agglutinationsversuche ein spezifisch verschiedenes Verhalten der Bazillen der Pseudotuberkulose einerseits und der Pestbazillen andererseits erwiesen haben, so zeigen die beiden Bakterienarten doch andererseits in ihrer Form, in ihrem kulturellen Verhalten und bezüglich ihrer Pathogenität für Nagetiere eine bemerkenswerte Ähnlichkeit, worauf auch Galli-Vallerio und Zlatogoroff hingewiesen haben. Es



wäre deshalb eigentlich logischer, diese Bazillen mit dem Namen Pseudopestbazillen zu belegen, zumal auch die durch sie und den Pestbacillus hervorgerufenen pathologisch-anatomischen Veränderungen weitgehende Analogien aufweisen.

2. Präzipitationsreaktion.

Ferner prüfte ich das Verhalten von Kulturfiltraten gegen spezifisches Serum im Präzipitationsversuch. Als Antigen habe ich das Berkefeldfiltrat einer 2wöchigen Bouillonkultur, sowie das Zentrifugat einer gleichen Kultur verwandt. Trotz genauer Beobachtung konnte ich bei keinem Serum eine Ausflockung nachweisen.

3. Komplementbindungsversuch.

Den Versuch habe ich in üblicher Weise unter Beobachtung aller üblichen Kontrollen ausgeführt. Als Antigen habe ich in folgender Weise hergestellten wässerigen Bazillenextrakt benutzt. Ich schwemmte eine 24stündige Agarkultur in Kollescher Schale mit 5 ccm destillierten Wassers auf und schüttelte die Bazillenemulsion bei Zimmertemperatur 48 Stunden lang im Schüttelapparat; alsdann wurde sie zentrifugiert und abpipettiert. Von diesem Extrakt verwendete ich bei dem Versuche 0·05 ccm. Wie aus folgender Tabelle zu ersehen ist, konnte ich im Abelschen Serum komplementbindende Substanzen nachweisen. Die Extrakte aus allen fünf Stämmen verhielten sich diesem Serum gegenüber fast gleich; nur der Extrakt des homologen (Abelschen) Stammes ergab eine etwas stärkere Reaktion als die übrigen.

Tabelle IV.
Versuch mit Abelschem Serum.

Serum	Extrakt Abel	Extrakt Pfeiffer	Extrakt Saisawa	Extrakt Albrecht	Extrakt Lorey
0·1	H	H	H	H	H
0·05	H	H	H	H	H
0·02	H	SH	SH	SH	SH
0·01	SH	KK	GK	KK	GH
0·005	GK	FKL	FKL	FKL	FKL
0·002	FKL	KL	KL	KL	KL
0·001	KL	KL	KL	KL	KL
normales Kaninchen-Serum 0·2	KL	KL	KL	KL	KL

H = komplette Hemmung. SH = starke Hemmung.
GH = Hemmung mit großer Kuppe. KK = Hemmung mit kleiner Kuppe.
FKL = fast komplette Lösung. KL = komplette Lösung



Das Pfeiffersche und Albrechtsche Serum gaben nur mit den Extrakten aus ihren homologen Stämmen geringe Wirkung, aber bewirkten selbst in Dosen von 0·1 ccm keine komplette Hemmung, sondern nur Hemmung mit großer Kuppe. Auch mit den anderen Extrakten ergaben sie denselben Hemmungsgrad. Bei dem Saisawaschen Serum trat die komplette Hemmung mit dem eigenen Extrakt bei Verwendung von 0·05 ccm Serum ein; aber mit anderen Extrakten erst bei 0·1 ccm. Bei dem Loreyschen Serum zeigte sich bei 0·05 ccm mit dem Extrakt des homologen Stammes starke Hemmung; bei Verwendung des Pfeifferschen und Saisawaschen Extraktes trat in 0·1 ccm Serum starke Hemmung ein; bei den anderen beiden Extrakten Hemmung mit großer Kuppe. Die Reaktion war also bei den anderen vier Seris nur schwach und unspezifisch.

4. Schutzwirkung des Immunserums bei simultaner Bakterieninfektion.

Um festzustellen, ob durch Anwendung des obigen Immunserums infizierte Tiere gerettet werden können, und gleichzeitig seine Einwirkung auf einverleibte Bazillen zu prüfen, habe ich Bazillen und Immunserum simultan in die Leibeshöhle von Meerschweinchen eingespritzt. Ich habe nach 1 Stunde und nach 24 Stunden die Leibesflüssigkeit mikroskopisch untersucht und die Tiere weiter beobachtet. Die Resultate dieses Versuches sind in den folgenden Tabellen Va und Vb zusammengestellt.

Wie man aus diesen beiden Tabellen ersieht, können Kaninchenimmunsera selbst in starker Konzentration (1 : 10) bei simultaner peritonealer Einspritzung von Bazillen des homologen Stammes oder heterologer Stämme das Leben der Meerschweinchen nicht retten. Die Resultate stimmen mit den Ergebnissen Loreys überein. Es trat in der peritonealen Höhle nach 1 Stunde unvollkommene Bakteriolyse ein, ebenso Phagozytose (bei Serumverdünnungen von 1:10 und 1:20 ziemlich deutlich). Nach 24 Stunden sah ich deutliche Granulabildung, massenhafte Leukozyten und Phagozytose, daneben aber noch freie Bakterien. Die Tiere gingen in 3 bis 4 Tagen zugrunde. Immerhin war eine geringe Verzögerung des tödlichen Ausganges bei den mit höheren Dosen des Immunserums behandelten Tieren und zwar bei Verwendung des homologen Stammes regelmäßig, bei Verwendung heterologer Stämme in einem Teil der Fälle bemerkbar; gleichwohl ist diese nicht so groß, daß man von einer ausgesprochenen, schützenden Wirkung des Immunserums sprechen könnte. Dabei ist aber andererseits in Betracht zu ziehen, daß es sich um verhältnismäßig geringwertige Sera handelte.



Tabelle Va.

Serum-arten	Gewicht des Meerschw. in grm	1 ccm der Serum-verdünnung	Bazillen-stamm und -menge	Peritonealexsudat nach 1 Stunde	Peritonealexsudat nach 24 Stunden	Ausgang
Abel	380	1 : 10	Abelscher Stamm 1 Öse	unvollkommene Bakteriolyse mit wenig Granulabildung. Ziemlich starke Phagozytose	deutliche Granulabildung, zahlreiche Leukozyten, starke Phagozytose, ganz wenige freie Bazillen	nach 3 Tagen gestorben.
	400	1 : 20	desgl.	unvollkommene Bakteriolyse, schwache Phagozytose	deutliche Granulabildung, starke Phagozytose, wenige freie Bazillen	nach 4 Tagen gestorben.
	390	1 : 50	desgl.	ganz unvollkommene Bakteriolyse, schwache Phagozytose	Granulabildung, Phagozytose, viele freie Bazillen	nach 2 Tagen gestorben.
	380	normales Kan.-Serum 1 : 5	desgl.	fast gar keine Bakteriolyse, geringe Phagozytose	Phagozytose, zahlreiche freie Bazillen	nach 2 Tagen gestorben.
	390	Kochsalzlösg. 1 ccm	desgl.	desgl.	desgl.	nach 2 Tagen gestorben.
Saisawa	365	1 : 10	Saisawascher Stamm 1 Öse	unvollkommene Bakteriolyse mit geringer Granulabildg. Phagozytose	Granulabildung und sehr starke Phagozytose, sehr wenige freie Bazillen	nach 4 Tagen gestorben.
	390	1 : 20	desgl.	unvollkommene Bakteriolyse, zieml. starke Phagozytose	starke Granulabildung und Phagozytose. Viele freie Bazillen	nach 4 Tagen gestorben.
	385	1 : 50	desgl.	ganz unvollkommene Bakteriolyse, schwache Phagozytose	unvollkommene Bakteriolyse und starke Phagozytose, sehr viele freie Bazillen	nach 2 Tagen gestorben.
	390	normales Kaninchenserum 1 : 5	desgl.	fast gar keine Bakteriolyse, geringe Phagozytose	unvollkommene Bakteriolyse und Phagozytose, zahlreiche freie Bazillen	nach 3 Tagen gestorben.

Tabelle Va. (Fortsetzung.)

Serum-arten	Gewicht des Meerschw. in grm	1 ccm der Serum-verdünnung	Bazillen-stamm und -menge	Peritonealexsudat nach 1 Stunde	Peritonealexsudat nach 24 Stunden	Ausgang
Pfeiffer	380	1 : 10	Pfeiffer-scher Stamm 1 Öse	unvollkommene Bakteriolyse mit geringer Granulabildg., starke Phagozytose	deutliche Granulabildung, zahlreiche Leukozyten, starke Phagozytose, wenige freie Bazillen	nach 4 Tagen gestorben.
	365	normales Kaninchen-serum 1 : 5	desgl.	schwache Phagozytose	Phagozytose. Zahlreiche freie Bazillen	nach 2 Tagen gestorben.
Albrecht	380	1 : 10	Albrecht-scher Stamm 1 Öse	unvollkommene Bakteriolyse mit geringer Granulabildg., starke Phagozytose	sehr deutliche Granulabildung, starke Phagozytose, zahlreiche Leukozyten, wenige freie Bazillen	nach 3 Tagen gestorben.
	420	normales Kaninchen-serum 1 : 5	desgl.	fast gar keine Bakteriolyse, schwache Phagozytose	schwache Phagozytose, zahlreiche freie Bazillen	nach 3 Tagen gestorben.
Lorey	345	1 : 10	Loreyscher Stamm 1 Öse	unvollkommene Bakteriolyse mit geringer Granulabildg.	deutliche Granulabildung und starke Phagozytose, zahlreiche Leukozyten, sehr wenige freie Bazillen	nach 4 Tagen gestorben.
	350	normales Kaninchen-serum 1 : 5	desgl.	ganz schwache Bakteriolyse, geringe Phagozytose	Phagozytose, viele freie Bazillen	nach 4 Tagen gestorben.

Tabelle Vb.

Serum-arten	Gewicht des Meer-schweinchens in grm	1 ccm der Serum-verdünnung	Bazillen-stamm und -menge	Peritonealexsudat nach 1 Stunde	Peritonealexsudat nach 24 Stunden	Ausgang
Abel	385	1 : 10	Pfeiffer 1 Öse	unvollkommene Bakteriolyse mit geringer Granulabildg., schwache Phagozytose	deutliche Granulabildung, starke Phagozytose, sehr wenige freie Bazillen	nach 4 Tagen gestorben.
	410	1 : 10	Saisawa 1 Öse	fast gleiche Befunde wie oben	fast gleiche Befunde wie oben	nach 3 Tagen gestorben.
	400	1 : 10	Albrecht 1 Öse	unvollkommene Bakteriolyse. Phagozytose	Granulabildung, zahlreiche Leukozyten und Phagozytose, wenige freie Bazillen	nach 3 Tagen gestorben.
	380	1 : 10	Lorey 1 Öse	unvollkommene Bakteriolyse und starke Phagozytose	zahlreiche Leukozyten und starke Phagozytose, wenige freie Bazillen	nach 3 Tagen gestorben.
Saisawa	365	1 : 10	Pfeiffer 1 Öse	unvollkommene Bakteriolyse und Phagozytose	zahlreiche Leukozyten und starke Phagozytose, sehr wenige freie Bazillen	nach 3 Tagen gestorben.
	380	1 : 10	Abel 1 Öse	wie oben	Granulabildung, starke Phagozytose, wenige freie Bazillen	nach 2 Tagen gestorben.
	385	1 : 10	Albrecht 1 Öse	unvollkommene Bakteriolyse mit geringer Granulabildg., Phagozytose	starke Phagozytose, wenige freie Bazillen	nach 2 Tagen gestorben

Tabelle Vb. (Fortsetzung.)

Serum-arten	Gewicht des Meerschweinchens in grm	1 ccm der Serumverdünnung	Bazillenstamm und -menge	Peritonealexsudat nach 1 Stunde	Peritonealexsudat nach 24 Stunden	Ausgang
Lorey	375	1:10	Pfeiffer 1 Öse	unvollkommene Bakteriolyse und Phagozytose	zahlreiche Leukozyten und starke Phagozytose, wenige freie Bazillen	nach 4 Tagen gestorben.
	385	1:10	Abel 1 Öse	fast gleiche Befunde wie oben	Granulabildung und starke Phagozytose, wenige freie Bazillen	nach 3 Tagen gestorben.
	390	1:10	Saisawa 1 Öse	fast gleiche Befunde wie oben	fast gleiche Befunde wie oben	nach 3 Tagen gestorben.
Pfeiffer	365	1:10	Abel 1 Öse	unvollkommene Bakteriolyse mit geringer Granulabildg. und schwache Phagozytose	deutliche Granulabildung, zahlreiche Leukozyten, sehr starke Phagozytose, wenige freie Bazillen	nach 4 Tagen gestorben.
	380	1:10	Saisawa 1 Öse	unvollkommene Bakteriolyse und ziemlich starke Phagozytose	zahlreiche Leukozyten, starke Phagozytose und wenige freie Bazillen	nach 4 Tagen gestorben.
Albrecht	390	1:10	Pfeiffer 1 Öse	wie oben	Granulabildung und starke Phagozytose, sehr wenige freie Bazillen	nach 3 Tagen gestorben.
	400	1:10	Saisawa 1 Öse	unvollkommene Bakteriolyse mit geringer Granulabildg. und schwache Phagozytose	Granulabildung, zahlreiche Leukozyten, starke Phagozytose, wenige freie Bazillen	nach 3 Tagen gestorben.

5. Verhalten aktiv immunisierter Meerschweinchen gegen subkutane Einspritzung von lebenden Bazillen.

Da die bisherigen Versuche, einen einwandfreien Beweis für die Identität oder Nicht-Identität der fünf Bazillenstämme zu erbringen, befriedigende Resultate nicht erbracht hatten, zog ich zur endgültigen Entscheidung der Frage noch den Versuch heran, zu prüfen, ob ein mit einem der Stämme aktiv immunisiertes Meerschweinchen gegen die Infektion mit einem der anderen Stämme wirksam geschützt ist. Hierzu habe ich zunächst mit jedem Stamm, und zwar mittels subkutaner Injektion bei 58° C abgetöteter Kultur 8 bis 10 Meerschweinchen immunisiert. Die verabreichte Dosis steigerte ich in 6- bis 7tägigen Intervallen von $^1/_2$ Öse bis 4 Ösen Kultur, indem ich bei jeder Injektion die Dosis verdoppelte. Mehrere Tiere starben während der Immunisierung an Marasmus oder infolge der Eiterungen, welche nach den Einspritzungen oft eintraten. Die Sektion dieser Tiere ergab keine sichtbaren pathologischen Veränderungen in den inneren Organen. Den am Leben gebliebenen immunisierten Meerschweinchen habe ich 10 Tage nach der letzten immunisatorischen Impfung je 2 Ösen lebender Bazillen von den verschiedenen Stämmen subkutan eingespritzt. Zur Kontrolle erhielten nicht vorbehandelte Meerschweinchen die gleichen Dosen lebender Bazillen. Die Resultate zeigt Tabelle VI.

Es blieben also alle immunisierten Tiere trotz der nachfolgenden Infektion mit einer sicher tödlichen Dosis lebender Kultur am Leben. Dagegen gingen alle Kontrolltiere in der üblichen Zeit zugrunde und alle wiesen die typischen anatomischen Veränderungen mit ausgedehnter Knötchenbildung auf. Bei den immunisierten Tieren trat nach der Einspritzung von lebenden Bazillen nur teilweise eine lokale Vereiterung ein, welche aber in etwa 10 Tagen durch Abstoßung der nekrotischen Gewebe, bzw. durch Entleerung des Eiters von selbst heilte. Aus dem Eiter konnte ich wieder die eingespritzten Bazillen züchten, woraus hervorgeht, daß keine lokale Immunität des subkutanen Gewebes stand. Nach 4 Wochen habe ich die Tiere getötet. Die Sektion (vgl. Tabelle VI) ergab nur bei den mit dem Abelschen Stamm immunisierten Meerschweinchen nach Einspritzung des Abelschen und meines Stammes und ferner bei dem mit dem Albrechtschen Stamme immunisierten Tiere nach Infektion mit Pfeifferschen Bazillen in Lunge und Leber einige kleine Knötchen, in denen aber weder mikroskopisch noch kulturell Bazillen nachgewiesen werden konnten. In der Milz und in den Mesenterialdrüsen, die meist geschwollen waren, fanden sich bei keinem der Tiere Knötchen.



Tabelle VI.

Zur Immunisierung benutzter Stamm	Gewicht des Meerschweinchens in grm	Das Tier erhielt zwei Ösen lebender Kultur von Stamm	Resultat	Nach 4 Wochen getötet. Befund nach der Sektion
Pfeiffer	380	Pfeiffer	geimpfte Stelle vereitert, später abgestoßen und geheilt, bleibt am Leben	Milz etwas vergrößert. Mesenterialdr. geschwollen. Nirgends in den Brust- und Bauchorganen Knötchenbildung
	350	Saisawa	geimpfte Stelle wenig vereitert. Tier lebt	Milz groß. Einige Mesenterialdrüsen vergrößert.
	345	Abel	geimpfte Stelle vereitert, später abgestoßen. Tier lebt	Milz fast normal.
	300	Lorey	geimpfte Stelle schwielig verhärtet. Tier bleibt am Leben	Milz und Leber vergrößert (dunkelrot). Mesenterialdrüsen geschwollen.
	340	Albrecht	geimpfte Stelle induriert. Tier bleibt am Leben	Milz und Mesenterialdrüsen vergrößert.
Abel	355	Abel	geimpfte Stelle vereitert, später narbig geheilt. Tier bleibt am Leben	Milz stark vergrößert. In der Leber und Lunge einige kleine Knötchen.
	370	Pfeiffer	geimpfte Stelle vereitert, später gereinigt. Tier bleibt am Leben	Milz und Leber vergrößert. Mesenterialdr. geschwollen.
	350	Saisawa	geimpfte Stelle narbig, induriert. Tier bleibt am Leben	Milz stark vergrößert. In der Leber und Lunge einige kleine Knötchen. Mesenterialdrüsen geschwollen.
	340	Lorey	geimpfte Stelle wenig vereitert. Tier bleibt am Leben	Milz und Mesenterialdrüsen vergrößert.
	345	Albrecht	geimpfte Stelle vereitert, später abgestoßen. Tier bleibt am Leben	Milz und Leber vergrößert.
Albrecht	360	Albrecht	geimpfte Stelle vereitert, später geheilt. Tier bleibt am Leben	Milz ziemlich groß, ebenso Leber vergrößert, einige Mesenterialdrüs. vergrößert.
	320	Pfeiffer	geimpfte Stelle wenig vereitert. Tier bleibt am Leben	Milz stark vergrößert. In der Leber und Lunge einige kleine Knötch. Mesenterialdrüsen auch geschwollen.
	350	Saisawa	desgl.	Milz sehr groß. Mesenterialdrüsen geschwollen.
	340	Lorey	geimpfte Stelle induriert. Tier bleibt am Leben.	Milz und Leber, sowie Mesenterialdr. vergrößert.
	380	Abel	geimpfte Stelle vereitert, später abgestoßen. Tier bleibt am Leben	Milz und einige Mesenterialdrüsen vergrößert.



Tabelle VI. (Fortsetzung.)

Zur Immunisierung benutzter Stamm	Gewicht des Meerschweinchens in grm	Das Tier erhielt zwei Ösen lebender Kultur von Stamm	Resultat	Nach 4 Wochen getötet. Befund nach der Sektion
Saisawa	320	Saisawa	geimpfte Stelle vereitert, später abgestoßen. Tier bleibt am Leben	Milz etwas vergrößert. Mesenterialdrüsen geschwollen
	380	Pfeiffer	geimpfte Stelle induriert. Tier bleibt am Leben	Milz groß, einige Mesenterialdrüsen vergrößert.
	345	Abel	geimpfte Stelle induriert. Tier bleibt am Leben	Milz fast normal, einige Mesenterialdr. geschwollen.
	390	Lorey	geimpfte Stelle vereitert, später abgestoßen. Tier bleibt am Leben	Milz, Leber und Mesenterialdrüsen vergrößert.
	330	Albrecht	geimpfte Stelle vereitert, später gereinigt. Tier bleibt am Leben	Milz sehr groß. Mesenterialdrüsen auch vergrößert.
Lorey	340	Lorey	geimpfte Stelle vereitert, später geheilt. Tier bleibt am Leben	Milz vergrößert.
	365	Pfeiffer	geimpfte Stelle wenig vereitert. Tier bleibt am Leben	Milz ziemlich groß, einige Mesenterialdrüs. vergrößert.
	320	Saisawa	geimpfte Stelle narbig verhärtet. Tier bleibt am Leben	Milz und Leber vergrößert. Mesenterialdr. geschwollen.
	380	Abel	geimpfte Stelle vereitert, später geheilt. Tier bleibt am Leben	Milz sehr groß, Mesenterialdrüsen vergrößert.
	345	Albrecht	geimpfte Stelle vereitert, später abgestoßen. Tier bleibt am Leben	Milz und Leber vergrößert.

	Gewicht des Meerschweinchens in grm	Bazillenstamm, subkutan eingespritzte Dosis 1 Öse	Ausgang	Befund bei der Sektion
Kontrollen nicht immunisiert	380	Pfeiffer	nach 14 Tagen gestorben	typisch
	355	Saisawa	nach 9 Tagen gestorben	„
	360	Abel	nach 12 Tagen gestorben	„
	365	Lorey	nach 10 Tagen gestorben	„
	350	Albrecht	nach 11 Tagen gestorben	„



Diese Tatsache scheint mir sehr bemerkenswert zu sein. Da sich in der Milz gar keine Knötchen fanden, und in den Knötchen der Lunge und Leber keine Bazillen nachzuweisen waren, so läßt sich vermuten, daß die Bazillen bereits abgetötet waren, so daß die Tiere sich auf dem Wege zur Besserung befanden und sicher mit dem Leben davongekommen wären. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen beweisen also, daß die aktive Immunisierung mit einem der Stämme ein wirksamer Schutz ist gegen die Infektion mit allen anderen von mir untersuchten Stämme.

Fasse ich die erhaltenen Resultate zusammen, so komme ich zu folgendem Schluß: Die geprüften fünf Bazillenstämme zeigen morphologisch und kulturell keine wesentlichen Unterschiede. Auch ihr Verhalten bezüglich der Säure- und Alkalibildung in den verschiedenen Kohlehydratlösungen ist stets das gleiche. Für Nagetiere — Meerschweinchen, Kaninchen und Mäuse — sind sie stark pathogen; die Tiere erliegen fast ohne Ausnahme der Infektion. Ihre inneren Organe zeigen bei nicht akutem Verlauf charakteristische anatomische Veränderungen, vorzugsweise bestehend in hochgradiger Schwellung und Hyperämie von Milz, Leber und Mesenterialdrüsen, sowie starker Knötchenbildung in fast allen inneren Organen. Diese Beobachtungen stimmen vollständig mit den Beschreibungen überein, die A. Pfeiffer und Preisz über ihren Pseudotuberkulosebacillus der Nagetiere geben. Die Serumreaktionen, und zwar die Agglutinations-, Präzipitations- und Komplementbindungsreaktion, sowie der Pfeiffersche Versuch ergeben sehr unsichere Resultate, so daß sie zur Identifizierung der verschiedenen Stämme dieser Bakterienart wenig geeignet erscheinen. Nur mit dem von dem Abelschen Bacillus stammenden Serum erhielt ich einigermaßen eindeutige Resultate. Dagegen sprach die Prüfung des durch aktive Immunisierung erzielten Impfschutzes gegen die nachfolgende Infektion mit lebender Bazillenkultur einwandfrei für die Identität der fünf von mir geprüften Stämme.

In der Praxis wird also bei der Diagnostik der Pseudotuberkulosebazillen der Nagetiere nicht die Prüfung der verdächtigen Kulturen mittels der gebräuchlichen, im Reagensglase vorzunehmenden Immunitätsreaktionen ausschlaggebend sein, sondern neben ihrem morphologischen und kulturellen Verhalten, sowie im besonderen auch den pathologisch-anatomischen Veränderungen beim infizierten Tiere vor allem die Prüfung des durch die aktive Immunisierung zu erzielenden Impfschutzes gegenüber einer vollvirulenten sicheren Pseudotuberkulosekultur.



Die von Lorey geäußerte Vermutung, daß der von ihm beschriebene Bacillus der Erreger der Pseudotuberkulose ist, haben meine Untersuchungen durchaus bestätigt.

Literatur.

Vgl. meine vorstehende Arbeit; außerdem:
Galli-Valerio, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1903. Bd. XXXIII.
Zlatogoroff, *Ebenda.* 1904. Bd. XXXVII.



[Aus der bakteriologischen Abteilung des R. Virchow-Krankenhauses zu Berlin.]
(Leiter: Privatdozent Dr. Liefmann.)

Über Vibriolysin.

Von

Privatdozent Dr. **H. Liefmann**.

Bekanntlich erzeugen eine Reihe von Vibrionenstämmen, unter anderen auch bestimmte Kulturen des Choleravibrio, hämolytische Gifte. In ausgesprochenstem Maße kommt diese Eigenschaft dem Vibrio Nasik zu, dessen Giftbildungsvermögen in den schönen Untersuchungen von Kraus[1] genau studiert worden ist.

Die folgenden Beobachtungen beziehen sich auf einen Vibrionenstamm, der mit dem Choleravibrio nicht identisch ist, der aber bei einem an schwerer Gastroenteritis verstorbenen Patienten aus dem Darminhalt gezüchtet wurde. Ich verdanke ihn der Freundlichkeit des Hrn. Prof. Dr. Lentz vom Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch" (jetzt in Saarbrücken).

Dieser als „Vibrio Stade" bezeichnete Stamm erzeugte auf der Hammelblutagarplatte schöne hämolytische Höfe in einem Zeitraum von 24 Stunden. In einer mit Pepton Witte bereiteten Bouillon war das Maximum der Hämolyse etwa in 14 Tagen erreicht, mit einer derartigen Kultur, die durch scharfes Zentrifugieren größtenteils von den lebenden Bakterien befreit war, wurden die folgenden Untersuchungen angestellt.

Ich prüfte zunächst die Wirksamkeit des Lysins gegenüber Hammelblut und gewann dabei das folgende Resultat:

[1] Kraus, *Centralblatt für Bakteriologie.* Abt. I. Bd. XXXIV. Nr. 6.



Lösung von 0·5 ccm 5prozentigen Hammelblutes in 2·5 ccm Gesamtflüssigkeit im Wasserbad bei 37°.

Menge des Vibriolysins	Lösung
0·5 ccm	nach 43 Minuten
0·3 „	„ 17 „
0·2 „	„ 15 „
0·1 „	„ 11 „
0·3 } 1/10	„ 16 „
0·1 } 1/10	„ 37 „

Es ergab sich also das merkwürdige Resultat, daß größere Dosen des Vibriolysins eine bedeutend langsamere Hämolyse ergaben, als geringere. Es ließ sich zeigen, daß bei Verwendung noch größerer Mengen (als 0·5 ccm) überhaupt keine Hämolyse (in 2 Stunden) eintrat.

Eine solche Beobachtung, daß bei einer Steigerung der Giftmenge eine schwächere Wirkung zur Erscheinung kommt, ist, soviel ich weiß, bei Hämolysinen und Toxinen noch nicht gemacht worden. Hingegen ist uns ein solches Verhalten bei Antikörpern ganz geläufig. Bekanntlich üben agglutinierende Seren öfters in größeren Dosen keine Wirkung aus, es treten bei den Agglutinationsversuchen sogenannte Hemmungszonen auf. Und bei den Bakteriolysinen ist die gleiche Erscheinung unter dem Namen der „Neisser-Wechsbergschen Komplementablenkung“ bekannt.

Eine sichere Erklärung für dieses Phänomen ist noch nicht erbracht worden, wenn auch für manche Fälle des Neisser-Wechsbergschen Versuches das Eintreten einer Bordet-Gengouschen Komplementbindung anzunehmen ist.

Wie diese Erscheinung beim Vibriolysin zu erklären war, wird sich aus den späteren Untersuchungen ergeben. Zunächst sei noch eine weitere Beobachtung angeführt, die auch auf den ersten Blick viel Überraschendes bot.

Ich suchte zu ermitteln, wie das Vibriolysin auf die roten Blutkörperchen wirkt, ob es sich quantitativ an sie bindet, ob es den Gesetzen der Adsorption folgt, oder nach Art von Fermenten die Blutkörperchen beeinflußt. Gerade bei den Giften der Vibrionen sprach manches für die letztere Vermutung. Wie Meinicke[1] und Pribram[2] gezeigt haben, sind es die Vibrionenstämme, die starke proteolytische Fermente besitzen, die auch am meisten Hämolysine erzeugen.

[1] Meinicke, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1904. Nr. 23.

[2] Pribram, Über Bakterienhämatoxine. I. Ergänz.-Bd. 1909. S. 335.



Es wurde untersucht, wieviel des Hämolysins bei der Auflösung einer bestimmten Blutmenge verbraucht wird. Ich setzte zu 0·5 ccm Vibriolysin 0·5 ccm 5prozentigen Hammelblutes und 1·5 ccm Nabl-Lösung, nachdem sich dies gelöst hatte, wiederum 0.5 ccm Blut und so mehrmals fort.

Die erste Blutmenge löste sich nach 45 Minuten, die zweite nach 33 Minuten, die dritte nach 23 Minuten. Erst dann trat eine Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit ein. Wir sehen also, daß anfangs trotz der Auflösung einer bestimmten Menge von Blutkörperchen anscheinend eine Zunahme der Wirksamkeit des Vibriolysins zu bemerken ist. — Wie ist das zu erklären? Manche Fermente werden bei ihrer Tätigkeit nicht verbraucht, hier aber zeigte sich trotz steigenden Umsatzes eine Beschleunigung der Wirkung. Aber auch diese Erscheinung ist in der Lehre von der Katalyse nicht unbekannt. Z. B. tritt bei der Säurehydrolyse des Rohrzuckers mit der Zunahme der umgesetzten Menge eine Verstärkung der Wirkung auf. Man führt dies darauf zurück, daß bei der Spaltung des Rohrzuckers selbst Säuren entstehen und diese die weitere Hydrolyse begünstigen. Man nennt einen solchen Vorgang nach Ostwald positive Autokatalyse. Handelte es sich in unserem Falle um einen derartigen Vorgang?

Die weitere Untersuchung ergab, daß etwas ganz anderes vorlag.

Man hätte die Tatsache, daß größere Mengen des Vibrolysins weniger intensiv wirkten, als kleinere, nach Ehrlichs Theorie mit der Annahme von Toxoiden erklären können. Und zwar mit der Annahme solcher Toxoide, die eine stärkere Affinität zu ihrem Substrat haben als das eigentliche Toxinmolekül, deren Wirkung bei größerer Verdünnung aber mehr und mehr zurücktritt, weil sie sich in geringerer Menge in der Kulturflüssigkeit finden, als die Toxine.

Es ließ sich nun zeigen, daß diese Annahme nicht zutrifft, jedoch führte der zur Prüfung dieser Vermutung angesetzte Versuch zu einer völligen Aufklärung des eigenartigen Verhaltens des Vibrionengiftes.

Ich versetzte eine kleine Blutmenge mit einer erheblichen Dosis Vibrolysin; nach längerer Bebrütung im Wasserbad bei 37° trat keine Hämolyse ein. Nun wurde zentrifugiert, und die überstehende (nicht rot gefärbte Flüssigkeit abgegossen. Der Bodensatz von roten Blutkörperchen wurde mit Kochsalzlösung aufgefüllt. Er löste sich in kurzer Zeit auf. Es hatte sich also das Hämolysin (wenigstens teilweise) an die Blutkörperchen gebunden, die Hemmungskörper aber nicht. Es konnte sich also nicht um Toxoide mit stärkerer Affinität zu den roten Blutkörperchen handeln.



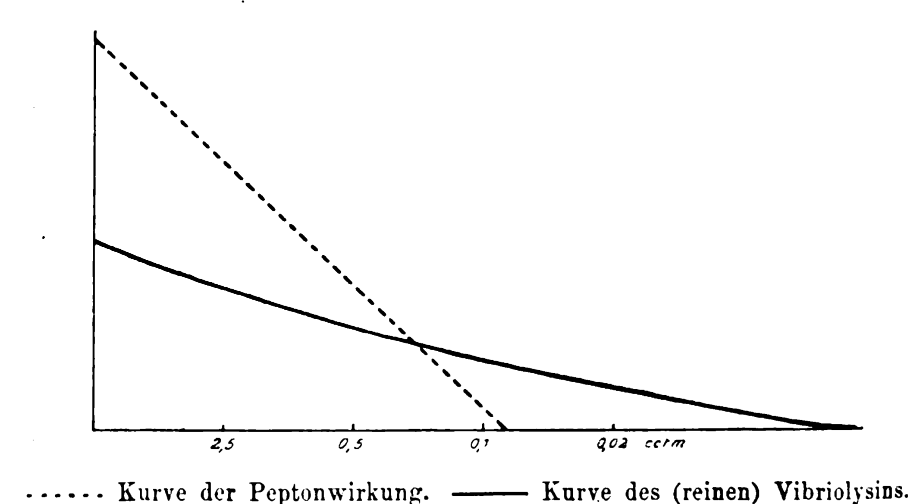
Daß dies in der Tat nicht der Fall war, zeigte sich auch bei langdauernder Dialyse. Auch dann verschwand die Verzögerung der Reaktion bei Verwendung großer Dosen. Die Hemmungskörper waren also dialysabel, das Toxin nicht. Man mußte zunächst an Salze denken, die die Hemmung verursachen konnten; es konnte Kochsalz in Betracht kommen, denn die Kultur war bei längerem Stehen im Brutschrank etwas eingedickt worden. In der Tat hemmen größere Kochsalzmengen das Vibriolysin in seiner Wirkung, aber nicht in dem Maße, daß die Hemmung der Hämolyse auf das Salz sich hätte zurückführen lassen.

Weiterhin kamen in Betracht dialysable Abbauprodukte von Eiweiß, also Albumosen und Peptone, entweder aus dem Nährboden oder durch die Bakterien gebildet.

Hier zeigte sich nun in der Tat eine ausgesprochene Hemmungswirkung. Wittepepton hemmte schon in 1prozentiger Lösung, und da dies Präparat zur Herstellung des Kulturmediums gedient hatte, konnte man durch einfachen Zusatz der sterilen, unbeimpften Nährbouillon die Wirkung des Vibriolysins aufheben. Dies gelang aber nur bei reichlichem Zusatz.

Damit war das eigenartige Verhalten des Vibriolysins erklärt. Bei Verwendung größerer Dosen war die in dem Reaktionsgemisch vorhandene Peptonmenge ausreichend, um eine Hemmung zu erzielen. Bei kleineren Dosen trat diese Wirkung zurück.

Man kann sich das gegensätzliche Verhalten des Peptons und Vibriolysins am besten klar machen, wenn man es durch Kurven illustriert.



...... Kurve der Peptonwirkung. ——— Kurve des (reinen) Vibriolysins.

Fig. 1.
Mengen der Kulturflüssigkeit.



Wie man sieht, überdeckt bei Verwendung hoher Dosen der Kulturflüssigkeit die Peptonwirkung die des Vibriolysins. Bei Zusatz von 0·1 ccm liegt das Optimum, die Peptonhemmung ist bereits ganz geringfügig, das Vibriolysin aber noch in ausreichendem Maße vorhanden, um relativ schnelle Lösung zu erzielen. Die aus den beiden Kurven resultierende tatsächliche Kurve der hämolytischen Wirksamkeit würde die folgende sein:

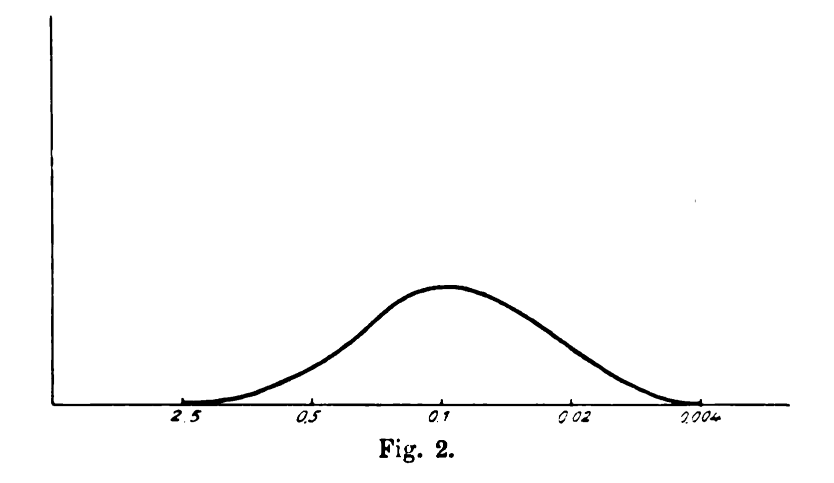


Fig. 2.

Die Peptonhemmung war an eine bestimmte Konzentration gebunden. Sie versagte bei Verdünnung früher als die Wirkung des Vibriolysins. Daher trat auch bei dem Verbrauchsversuch bei mehrmaligem Zusatz neuer Blutkörperchen eine Beschleunigung der Wirkung auf. Das gleiche ließ sich durch Hinzufügung physiologischer Kochsalzlösung erreichen.

Ich habe schließlich untersucht, ob das Pepton Witte eine ähnliche Wirkung wie gegenüber dem Vibriolysin auch auf andere Toxine auszuüben imstande sei. Anfangs schien es mir, als ob das Diphtherietoxin zu diesen Giften gehöre, aber eine genauere Untersuchung ergab schließlich das entgegengesetzte Resultat. Ein positiver Ausfall des Versuches war durch eine nicht genügende Neutralisierung des alkalischen Wittepeptons bedingt gewesen. Im Verhältnis zum Vibriolysin erwiesen sich andere im Handel befindliche sogenannte Peptone als weniger wirksam. Das traf z. B. bei Pepton Chapoteau und Somatose zu. Die Tatsache, daß es öfters mit dem erstgenannten Präparat leichter gelingt, Toxine zu erzeugen als mit Wittepepton, findet dadurch eine plausible Erklärung.

Die Frage, ob außer den im Nährboden bereits vorhandenen Hemmungskörpern auch von den Bakterien gebildete eine Rolle spielten, ist experimentell kaum zu entscheiden.

Mit der Möglichkeit muß jedenfalls gerechnet werden, daß gewisse Bakterien Hemmungskörper gegen ihre eigenen Toxine erzeugen.



Wenn dem so ist, so müssen wir bei der Analyse der Wirksamkeit bakterieller Toxine besondere Vorsicht walten lassen. Aus der einfachen Betrachtung des Reaktionsverlaufes Schlüsse auf die Natur der reagierenden Stoffe zu ziehen, kann — wie aus der Prüfung des Vibriolysins sich klar ergibt, zu den größten Irrtümern Veranlassung geben. Stets muß darauf Bedacht genommen und danach gefahndet werden, ob nicht die Wirksamkeit des zu prüfenden Stoffes durch ihm beigemischte Substanzen wesentlich beeinflußt wird. Diese brauchen durchaus nicht immer nach Art von Toxoiden zu wirken, sondern können ganz anderer Natur sein als die toxische Substanz selbst.

[Aus der Serumabteilung der chem. Fabrik von E. Merck in Darmstadt.]
(Leiter: Dr. Landmann.)

Kann man in einem gesunden Tier Tuberkulose-Antikörper erzeugen?

Von

Karl Bundschuh,
Assistenztierarzt am städtischen Schlachthof zu Iserlohn.

Die Bordet-Gengousche Komplementbindung wird bekanntlich nicht nur zum Nachweis der im Laufe einer natürlichen Infektionskrankheit entstehenden Antikörper benützt, sondern namentlich auch zum qualitativen und quantitativen Nachweis der expermentell im Tier erzeugten Antikörper. Hier zeigt sich das Verfahren oft noch erfolgreich, wenn alle anderen versagen. Nur gerade bei der wichtigsten Infektionskrankheit ist man auch mit dieser scharfen Methode bis jetzt noch wenig erfolgreich gewesen. Ja die Mehrzahl der Autoren, die über den Gegenstand gearbeitet haben, behaupten geradezu, daß der gesunde Organismus nicht imstande sei Antikörper gegen Tuberkulose zu bilden, sondern daß es unbedingt nötig sei, den Körper zunächst mit lebenden Tuberkelbazillen zu infizieren.

So kamen Christian und Rosenblatt bei ihren Untersuchungen über Tuberkulose-Antikörper und Immunität zu dem Resultate, daß nur im tuberkulösen Organismus Antikörper entstehen. Während bei gesunden, mit Bazillenemulsion behandelten Meerschweinchen die Komplementbindungsreaktion negativ ausfiel, war sie bei tuberkulös erkrankten, die mit Bazillenemulsion behandelt wurden, positiv. Da Christian und Rosenblatt bei ihren Versuchen nur Neutuberkulin verwendeten, so sind ihre Schlußfolgerungen, daß nur der tuberkulöse Organismus Antistoffe gegen das Tuberkulosegift liefere, nicht als stichhaltig anzuerkennen, da es ja außer dem Neutuberkulin noch andere Tuberkuloseantigene gibt, die sie nicht ausgeprüft haben.



Hamburger und Monti suchten festzustellen, ob im Blute gesunder Indviduen, die mit Tuberkulin behandelt wurden, Antikörper zu finden seien, deren Vorhandensein sie nach einer anderen Methode prüften. Pickert und Löwenstein hatten nämlich gefunden, daß Serum von tuberkulösen Kindern, die mit Tuberkulin behandelt wurden, die Fähigkeit besitzt, die Pirquetsche Reaktion zu verhüten, wenn man es mit Tuberkulin vermengt und diese Mischung nach der Pirquetschen Methode verwendet. Pickert und Löwenstein nannten die bei diesem Versuche in Wirksamkeit tretenden Antikörper des Serums „Antikutine". Hamburger und Monti stellten nun Versuche an, ob auch das Serum von gesunden Kindern, die mit Tuberkulin behandelt wurden, solche Antikutine enthält, und kamen zu dem Ergebnis, daß dies nicht der Fall ist. Wenn nun auch die Hamburger-Montischen Versuche zu dem Schluß berechtigen, daß es durch die Behandlung eines gesunden Organismus mit Tuberkulinum Kochii nicht gelingt Antikutine zu erzeugen, so beweisen andererseits diese Versuche nichts zur Entscheidung der Frage, ob es überhaupt möglich ist, mit irgend einem Tuberkuloseantigen Tuberkulose-Antikörper hervorzurufen.

Laub stellte im staatlichen serotherapeutischen Institut in Wien Untersuchungen an: „Über die Bildung von komplementbindenden Substanzen für Tuberkulin bei tuberkulösen und gesunden Tieren" und kam zu folgenden Schlüssen:

1. Nur tuberkulöse Meerschweinchen produzieren nach Einverleibung von Tuberkulin komplementbindende Substanzen, nicht aber gesunde, die die gleichen Mengen Antigen erhalten haben.

2. Auch die Sera gesunder Kaninchen und Ziegen, die mit verschiedenen Tuberkelbazillenpräparaten durch längere Zeit systematisch vorbehandelt wurden, zeigen mit Tuberkulin als Antigen keine Komplementbindung.

3. Hingegen zeigt das Serum eines gesunden Pferdes, das längere Zeit mit einer Emulsion von Tuberkelbazillen vom Typus bovinus vorbehandelt wurde, Komplementbindungsreaktion. Zu diesen Schlußfolgerungen ist folgendes zu bemerken: Laub hat mit seinen Versuchen, in denen er Meerschweinchen mit Alttuberkulin vorbehandelte, wohl bewiesen, daß tuberkulöse Tiere bei einer bestimmten Versuchsanordnung Antikörper bilden, während dies gesunde Tiere bei gleicher Behandlung nicht tun, er hat aber nicht bewiesen, daß „nur tuberkulöse Meerschweinchen nach Einverleibung von Tuberkulin komplementbindende Substanzen produzieren", oder daß gesunde Tiere bei Behandlung mit Tuberkulosegift Antikörper überhaupt nicht bilden können, da die von



ihm verwandten Tuberkulosegiftmengen viel zu gering waren. Seine Ergebnisse stehen also auch nicht, wie er an anderer Stelle sagt, im Widerspruch mit denen von Schenk (vgl. unten), der seine Tiere nicht mit Alttuberkulin, sondern mit Bazillenemulsion behandelte. Auch der zweite Schlußsatz Laubs erscheint durch seine Versuche nicht genügend bewiesen. Nur für die Vorbehandlung mit Alttuberkulin wird eine einwandfreie Ziege angeführt, die bis zu 79 ccm dieses Präparates erhielt ohne Antikörper zu bilden. Bei den mit Bazillenemulsion behandelten Tieren aber läßt sich einwenden, daß sie viel zu wenig Antigen erhielten. So erhielt das eine zum Beweis angeführte Kaninchen als Höchstdosis nur etwa 0·2 mg feuchte Kultur. Dies würde unter Berücksichtigung der Tatsache, daß feuchte Kultur nur etwa 25 Prozent Trockensubstanz enthält nur etwa 0·01 ccm der in der Humanmedizin gebräuchlichen Kochschen Bazillenemulsion entsprechen, die 0·3 Prozent Trockensubstanz enthält, also eine zur Erzeugung von Antikörpern ganz ungenügende Menge Antigen. Schließlich beantworten diese Versuche die Frage, ob der gesunde Organismus Antikörper gegen Tuberkulosegift bildet, schon deswegen nicht, weil Laub nur mit zwei verschiedenen Tuberkulinpräparaten, dem Alttuberkulin und der Bazillenemulsion gearbeitet hat, während er eine Anzahl anderer Antigene, die ihrer Natur nach ein viel einwandfreieres Tuberkulosegift darstellen, unberücksichtigt ließ. Was schließlich den dritten Schlußsatz Laubs betrifft, daß das Serum eines gesunden Pferdes nach der Behandlung mit Bazillenemulsion Komplementbindung ergeben habe, so beweist der hierzugehörige Pferdeversuch nicht, daß es Laub gelungen ist, in einem gesunden Tier durch Behandlung mit Tuberkulosegift Antikörper zu erzeugen. Denn Laub behandelte das Pferd zunächst mit Bazillen, denen er 0·5 Prozent Phenol zugesetzt hatte, und macht sich selbst den Einwand, daß möglicherweise dieses Antigen noch lebende Bazillen enthalten haben könne, und daß es sich daher nicht um die Behandlung eines gesunden, sondern tatsächlich um die Behandlung eines mit abgeschwächten Bazillen infizierten Tieres handle. Außerdem hat aber Laub auch das Serum dieses Pferdes als antikörperhaltig angesprochen, weil es im Vergleich zu dem Serum eines anderen normalen Pferdes eine stärkere Komplementbindung ergab. Das ist unzulässig, denn der Komplementbindungstiter normaler Pferde kann größere Unterschiede zeigen, als der zwischen dem Laubschen behandelten und seinen nicht behandelten Tieren vorhandene (vgl. Tabelle VII). Laub hat also die Frage, ob der gesunde Organismus Antistoffe gegen Tuberkulosegift bilden kann, nicht gelöst.

Ruppel und Rickmann gingen in ihrer Arbeit „Über Tuberkuloseserum" von der Voraussetzung aus, „daß das Tuberkulin seine Giftigkeit



einzig nur im erkrankten Organismus entfaltet, während es für normale Individuen einen völlig indifferenten Stoff darstellt" und der normale Tierkörper also absolut unfähig sei Tuberkulose-Antikörper zu bilden. Sie verwandten daher zur Gewinnung ihres Tuberkuloseserums nur solche Tiere, die durch Injektion lebender Tuberkelbazillen infiziert worden waren und dann mit verschiedenen Tuberkulinpräparaten weiter behandelt wurden. Auf diese Weise erhielten sie ein Serum, welches im Komplementbindungsversuch mit 0·01 ccm Alttuberkulin in Mengen von 0·1 bis 0·005 ccm das Komplement vollständig band. Ein Serum, von dem 1 ccm mit 0·01 ccm Alttuberkulin komplette Komplementbindung liefert, wird als einfach komplementbindend bezeichnet. In der von ihnen mitgeteilten Tabelle (S. 369) erreichte ein Tier den Titer 0·02, ein anderes 0·09, ferner je eins 0·08, 0·07 und 0·04. Diese Zahlen liefern jedoch keineswegs den Beweis dafür, daß die Autoren durch ihre Behandlung eine erhebliche Menge von Antikörpern hervorgerufen haben, denn sie geben den Titer ihrer Tiere vor der Behandlung gar nicht an, ihr Schluß, daß sie wirklich eine Vermehrung der Antikörper hervorgerufen hätten, ist also nicht berechtigt.

Löwenstein gibt in seiner Arbeit (S. 344) an, daß nach den bisherigen Versuchen es nur gelingt, durch Behandlung von Tuberkulösen Antituberkulin zu produzieren, und er sieht eine Stütze für diese Annahme an seinen Versuchen bei tuberkulösen Menschen, die ihm zeigten, daß nur solche Menschen spezifische Antikutine bilden, die gegen Tuberkulin überempfindlich waren.

Sobernheim kam bei seiner Arbeit: „Über Tuberkulose-Antikörper" zu dem Resultate, daß das Serum eines mit Tuberkelbazillenemulsion behandelten gesunden Pferdes komplementbindende Eigenschaften erwirbt. Um dies nachzuweisen, immunisierte er mit 4 bis 6 Wochen alten, lebenden Tuberkelkulturen, die er im Achatmörser zerrieb und mit Kochsalzlösung verdünnte; und zwar impfte er innerhalb eines Jahres subkutan und intravenös fünfmal mit Dosen von je 1, 7, 7, 5 und 6 ccm. Im Laufe des ersten Jahres ist es ihm jedoch nicht gelungen in dem Serum trotz öfterer Proben komplementbindende Antikörper zu finden, sondern er erhielt nur Agglutinine, die auch Robert Koch schon bei der Behandlung seiner Tiere mit lebenden und abgetöteten Bakterien nachgewiesen hatte. Erst nach 1 Jahre konnte er einen positiven Ausfall der Komplementbindungsreaktion feststellen, und zwar beobachtete er bei 0·02 ccm Serum und 0·02 ccm Tuberkulin Typ. human. völlige Hemmung der Hämolyse, während das Serum des Pferdes vor der Behandlung keinerlei spezifische Reaktion ergeben hatte. Aus diesem Sobernheimschen Versuche läßt sich jedoch keineswegs folgern (was übrigens der Autor selbst auch nicht



getan hat), daß der nichttuberkulöse Organismus Antistoffe gegen Tuberkulosegift bilden könne. Denn Sobernheim hat zunächst allerdings gesunde Tiere für seine Behandlung gewählt, diesen aber längere Zeit lebende Tuberkelbazillen injiziert. Man muß also natürlich einwenden, daß nach der ersten Injektion von lebenden Tuberkelbazillen tuberkulöse Herde in den inneren Organen entstanden, und daß erst das so tuberkulös gemachte Tier infolge der späteren Injektionen die Antikörper gebildet hat.

Auch die bekannten Tierversuche von Robert Koch „Über die Erzeugung von Agglutininen im Tierkörper" lassen sich nicht mit Bestimmtheit für die Behauptung verwerten, daß der gesunde Tierkörper imstande sei Antikörper gegen das Tuberkulosegift zu bilden. Koch sagt nämlich folgendes: „Am leichtesten gelang es bei Ziegen das Agglutinationsvermögen zu erhöhen. Die Tiere, 25 an der Zahl, wurden nach den bekannten Prinzipien der Immunisierung mit abgetöteten und auch lebenden Kulturen der Tuberkelbazillen teils subkutan, teils intravenös behandelt und erlangten schon nach einer oder wenigen Injektionen eine Agglutination von 1:50 und selbst 1:100." Es geht also hieraus nicht mit absoluter Sicherheit hervor, daß die Tiere, bevor sie Agglutinine bildeten, nicht schon infolge der Injektion mit lebenden Tuberkelbazillen tuberkulös krank geworden waren.

Die Behauptung eines Teils vorstehender Autoren, daß der gesunde Körper überhaupt nicht imstande sei Antikörper gegen das Tuberkulosegift zu bilden, steht nun im Widerspruch mit den Angaben folgender Autoren.

Schenk behandelte normale, gesunde Meerschweinchen mit Bazillenemulsion. Er fand zweimal geringe Hemmung der Hämolyse, einmal war die Reaktion negativ und einmal positiv bis 0·2 ccm. Er kam zu dem Resultate, daß auch bei normalen mit Bazillenemulsion behandelten Tieren Komplementbindung auftritt. Da aber Schenk das Serum seiner Versuchstiere nicht vor der Behandlung auf den komplementbindenden Titer untersucht hat, ist sein Schluß, daß er durch die Behandlung komplementbindende Antikörper erzeugt habe, nicht berechtigt; denn beispielsweise wäre es bei seinem Tier Nr. 11 ja möglich, daß dessen Serum schon vor der Behandlung zu 0·2 ccm gebunden hat. Tatsächlich findet man, wie aus den nachstehenden Tabellen hervorgeht, bei gesunden nicht vorbehandelten Tieren schon Hemmung bei kleineren Dosen als 0·2 ccm Serum. Schenk hat also die Möglichkeit, im gesunden Organismus komplementbindende Antikörper zu erzeugen, nicht bewiesen.

Auch Herbert Koch prüfte die Frage, ob der gesunde mit Tuberkulosegift vorbehandelte Organismus Antikörper gegen Tuberkulin



hervorzurufen vermag. Zu diesem Zwecke injizierte er gesunden Meerschweinchen Alt- und Neutuberkulin. Er fand bei seinen Komplementbindungsversuchen, die er mit Alt- und Neutuberkulin und Glyzerinbouillon anstellte, teils stärkere, teils schwächere Hemmung der Hämolyse und kam somit zu dem Schlusse, daß gesunde Meerschweinchen Antikörper gegen Tuberkulin produzieren. Seine Versuche sind jedoch nicht einwandfrei: denn weder gibt er die quantitativen Verhältnisse von Antigen und Serum mit genügender Genauigkeit an, noch ist aus seinen Versuchen zu sehen, ob er die nötigen Kontrollen mit dem Serum der Tiere vor der Behandlung angestellt hat.

Die Behauptung Satas, daß er durch Behandlung von gesunden Pferden mit Alttuberkulin komplementbindende Antikörper erzeugt habe, wird durch seine Tabelle I, S. 15, nicht belegt, denn er vergleicht dort den Titer seiner Immunpferde 0·03 ccm mit dem anderer normaler Pferde. Dies Verfahren ist aber aus den bei Besprechung der Laubschen Arbeit erwähnten Gründen unzulässig. Er hat also nicht den einwandfreien Beweis dafür erbracht, daß seine Pferde während der Behandlung mit abgetöteten Bakterien komplementbindende Antikörper neugebildet haben.

Schröders hat gesunde Ziegen und Schafe mit Tuberkelbazillenpräparaten behandelt, und fand in ihrem Serum mit verschiedenen Tuberkuloseantigenen Komplementbindung. Wie stark diese war und ob mit genügenden Kontrollen gearbeitet worden ist, war aus dem mir zugänglichen Referate nicht ersichtlich.

Denselben Nachweis wollte auch Bauer liefern. Zu diesem Zwecke behandelte er gesunde Kinder und Kaninchen mit Tuberkulin und prüfte dann auf komplementbindende Antikörper. Er kam hierbei zu folgenden Schlüssen: „Wir ersehen aus den drei Protokollen, daß es bei diesen drei nicht tuberkulösen Kindern nicht gelungen war, nachweisbare Mengen Antituberkulin zu erzeugen, obgleich ich mich bemüht habe, bei diesen Kindern den Injektionsmodus und die Tuberkulinmengen einzuhalten, wie wir in Parallelfällen bei tuberkulösen Säuglingen die Tuberkulintherapie mit dem Erfolg der Antikörperbildung anwandten. Ich sprach mit Absicht von „nachweisbaren“ Mengen Antituberkulin, denn ich bin überzeugt, daß es gelingt, bei genügend hoher Dosis des Antigens bei gesunden Individuen ebensogut Antikörper gegen das Tuberkulin wie gegen andere Bakterienprodukte und Eiweißstoffe zu erzeugen. Aber eindeutig zeigt sich in diesen Versuchen, wie ganz anders sich der tuberkulöse Organismus in seiner Immunkörperproduktion dem Tuberkulin gegenüber verhält wie der gesunde.“

Aus der vorstehenden Literaturübersicht geht also hervor, daß die Frage, ob der gesunde Körper auf Vorbehandlung mit nicht vermehrungs-



fähigem Tuberkuloseantigen Antikörper bilden kann, zurzeit noch nicht mit Sicherheit beantwortet worden ist, von den meisten Autoren aber mit Bestimmtheit verneint wird, und ich habe daher auf Veranlassung von Hrn. Dr. Landmann eine Anzahl von Serumproben, die aus der Serumabteilung der Chemischen Fabrik von E. Merck zu Darmstadt stammen, auf ihren Gehalt an komplementbindenden Antikörpern geprüft. Fragen wir uns zunächst, weshalb die meisten Autoren bei ihren Versuchen im nicht infizierten Körper Tuberkulose-Antikörper zu erzeugen, erfolglos waren, so liegen die Ursachen auf der Hand. Als Antigen (Tuberkulosegift) zur Behandlung der Tiere wurde nur Alttuberkulin Koch und Bazillenemulsion verwandt. Als Antigen bei Ausführung des Komplementbindungsversuches fast ausschließlich Tuberculinum Koch. Nun wird bekanntlich das Tuberculinum Koch so hergestellt, daß Bouillonkulturen des Tuberkelbacillus stundenlang auf etwa 80 bis 90° erhitzt und so auf ein Zehntel ihres Volumens eingedampft werden. Dabei werden natürlich die meisten genuinen koagulierbaren Eiweißkörper, die während des Wachstums von dem Tuberkelbacillus gebildet werden, denaturiert; so daß sie ihre Fähigkeit Antikörper zu bilden, verlieren, und wenn auch ein Teil der spezifisch wirksamen Stoffe, auf die z. B. die Tuberkulinreaktion tuberkulöser Tiere zurückzuführen ist, erhalten bleibt, so ist diese eine Komponente des Tuberkulosegiftes doch keineswegs mit dem genuinen Tuberkulosegift gleichwertig, und wenn es einem Autor nicht gelungen ist mit Alttuberkulin Antikörper zu erzeugen, so ist er noch nicht berechtigt zu behaupten, daß man mit „Tuberkulosegift“ keine Antikörper produzieren könne. Dazu kommt noch ein zweiter Umstand, der das Tuberculinum Koch völlig untauglich macht, als Antigen zu wirken, das ist sein großer Gehalt an unspezifischen Stoffen, die aus der Nährbouillon stammen und die Versuchstiere bei der subkutanen Injektion so beeinträchtigen, daß man größere Mengen der spezifischen Substanz mit Hilfe dieses Präparates überhaupt nicht einführen kann. Durch Fällung mit Alkohol könnte man zwar einen Teil der unspezifischen Stoffe (Glyzerin und Salze des Fleischextraktes) entfernen, aber nicht das Pepton der Bouillon; außerdem ist nicht einmal dieser naheliegende Versuch von einem der Autoren angestellt worden. Die Versuche, mit Alttuberkulin Antikörper zu erzeugen, hätten daher von vornherein als aussichtslos anerkannt werden können.

Etwas anders liegen die Verhältnisse bei den mit Bazillenemulsion behandelten Tieren. Die Bazillenemulsion, die aus einer Aufschwemmung von feinst zertrümmerten, abgetöteten Tuberkelbazillen besteht, enthält die Leibesbestandteile der Tuberkelbazillen in ziemlich unverändertem Zustand und man muß daher nach den bei anderen Bakterien gemachten



Erfahrungen von vornherein annehmen, daß man mit ihr Antikörper hervorrufen kann. Allerdings unterscheidet sich der Tuberkelbacillus von den meisten Bakterien, mit denen stark wirkende Antikörper erzeugt worden sind, wie z. B. Typhus- und Cholerabacillus durch sein Fett bzw. Wachsgehalt, der ihn auch im abgetöteten Zustand für den Organismus schwer angreifbar macht, so daß das Antigen nur langsam resorbiert werden kann. Man erhält daher bei größeren Mengen Emulsion, die man subkutan einspritzt, bald so starke Infiltrate, daß man die Dosen nicht weiter steigern kann.

Mit Rücksicht auf diese beiden Mängel der Kochschen Tuberkulinpräparate hat nun Landmann schon im Jahre 1900 eine andere Darstellungsweise des Tuberkulosegiftes vorgeschlagen. Das von ihm empfohlene Präparat, das er mit dem Namen „Tuberkulol" bezeichnete, hat im Laufe der Jahre noch einige unwesentliche Abänderungen erfahren und wird gegenwärtig folgendermaßen hergestellt.

Höchstvirulente vom Menschen direkt gezüchtete Tuberkelbazillen werden auf pepton- und fleischextraktfreien Nährböden, die nur chemisch genau definierte kristallisierende Salze enthalten und die auch für Versuchstiere völlig unschädlich sind, gezüchtet. Nach beendetem Wachstum wird die Kulturbrühe gefiltert und im Vakuum bei 37° C auf etwa $^1/_{10}$ ihres Volumens eingeengt. Diese Giftkomponente wird als Tuberkulol C bezeichnet; sie enthält die während des Wachstums der Bakterien in die Flüssigkeit übergehenden Stoffe (manchmal auch als „Sekrete" bezeichnet), die also den Toxinen anderer Bakterien entsprechen, und zwar in völlig unverändertem Zustande. Die auf dem Filter gesammelten Bakterienleiber werden nun mit physiologischer Kochsalzlösung zunächst bei 37° extrahiert; darauf wird wiederum gefiltert und das Filtrat zurückgestellt. Der Filterrückstand wird bei 50° C nochmals extrahiert und wiederum gefiltert. So fährt man fort, bis bei einer Temperatur von 100° auch die wegen des Wachsgehaltes der Bakterien schwer extrahierbaren Stoffe erhalten werden. Darauf werden alle Filtrate vereinigt und im Vakuum konzentriert. Dieser Anteil des Tuberkulosegiftes wird als Tuberkulol B bezeichnet. Er enthält die Extrakte der Bakterienleiber, und zwar die bei niederer Temperatur gewinnbaren in völlig unverändertem Zustand, andererseits aber doch auch diejenigen Extrakte, welche nur bei höherer Temperatur zu gewinnen sind. Die Vereinigung von Tuberkulol C und B wird als Tuberkulol A bezeichnet und wurde von Landmann zur Behandlung der menschlichen Tuberkulose empfohlen. Die Vorzüge dieses Präparates ergeben sich aus seiner Darstellung und liegen auf der Hand. Dem Tuberculinum Koch gegenüber hat es den Vorzug, daß die „Sekrete" des „Bacillus" nicht unnötigerweise erhitzt werden, gleichwohl aber ent-



hält es diejenigen Bestandteile des Tuberculinum Koch, die während dessen Erhitzung aus den Bakterienleibern extrahiert werden und unterscheidet sich dadurch von den sogenannten Vakuumtuberkulinen, die als eine teilweise Nahahmung des Tuberkulol bezeichnet werden können und zu denen auch das letzte Kochsche Präparat das Tuberkulin A F (albumosefrei) gehört. Andererseits enthält das Tuberkulol aber auch diejenigen Bestandteile des Tuberkelbacillus, welche nicht in die Bouillon übergehen, aber durch indifferente Flüssigkeiten bei Körpertemperatur extrahierbar sind. Diese sind zwar auch in der Bazillenemulsion enthalten, dort aber nur in einer schwer oder gar nicht resorbierbaren Form, so daß sie in nennenswerter Menge überhaupt nicht zur Wirkung kommen können. Das Tuberkulol ist also eine Vereinigung aller wasserlöslichen Bestandteile des Tuberkulosegiftes in möglichst genuiner Form, und ohne Beimengung unspezifischer Stoffe wie Witte-Pepton oder Fleischextrakt. Infolge seiner zweckmäßigen Herstellung besitzt nun auch das Tuberkulol eine Eigenschaft, welche allen anderen Tuberkulinpräparaten abgeht, nämlich eine deutliche tödliche Wirkung auf das gesunde nicht infizierte Versuchstier, die von Landmann schon in seiner ersten Arbeit angegeben wurde und neuerdings von Geibel (demnächst erscheinende Dissertation, Gießen) bestätigt wurde. Infolge dieser Eigenschaft können die zur Immunisierung von Versuchstieren verwandten Mengen genau in „Doses letales“ angegeben werden und es bedeutet ein Dosis letalis die Giftmenge, welche ein gesundes Meerschweinchen von 250 ^{grm} Gewicht bei subkutaner Injektion binnen 4 Tagen tötet.

Es dürfte nun ohne weiteres einleuchten, daß ein solches Präparat von vornherein zur Erzeugung von Antikörpern gegen „das Tuberkulosegift“ die meisten Aussichten bietet und es ist ziemlich unverständlich, daß die Autoren, die sich bemühten solche Antikörper herzustellen, dieses Präparat völlig mit Stillschweigen übergangen haben.

Die Prüfung der mir zur Verfügung gestellten Sera, die meist mit Tuberkulol, in einem Fall auch mit Bazillenemulsion hergestellt waren, wurde nun in folgender Weise vorgenommen.

Zur Erläuterung der von mir benutzten Prüfungsmethode führe ich das Protokoll des ersten Versuchstieres (Hammel 600) ausführlich an (vgl. Tabelle I und II). Wie aus Tabelle I hervorgeht, wurde zuerst eine Blutsystemprüfung vorgenommen, um die Ambozeptormenge festzustellen, die zur Ausführung des Komplementbindungsversuches genügte. Zu diesem Zwecke wurden 0·5 ^{ccm} zehnfach verdünntes Komplement (frisches Meerschweinchenserum), 0·5 ^{ccm} 5prozentiger Hammelblutkörperchen und 1 ^{ccm} 0·85 prozentiger Kochsalzlösung mit 0·5 ^{ccm} Ambozeptorverdünnung vereinigt und 1 Stunde bei 37° im Brutschrank gehalten, um festzustellen,



welche Ambozeptorverdünnung genügte, um die Blutkörperchen noch aufzulösen. Die gerade noch wirksame Ambozeptorlösung 1 : 1200 ergab die einfach lösende Ambozeptordosis. Zu dem Komplementbindungsversuch (vgl. Tabelle II) wurde dann die vierfache Ambozeptordosis (also 0·5 ccm der Verdünnung 1:300) benützt. Hierbei wurden zuerst vier Vorversuche angestellt, um die „eigenbindenden" und „eigenlösenden" Dosen des geprüften Serums und des Antigens festzustellen. Die Feststellung der eigenbindenden Kraft von Serum und Antigen ist notwendig, weil das Komplement nicht nur bei der Vereinigung dieser beiden Stoffe gebunden wird, sondern auch von jedem einzelnen allein, wenn es in größeren Mengen angewandt wird. Da sich diese „eigenbindende" Fähigkeit von Antigen und Antikörper im Komplementbindungsversuch summieren, so erhellt, daß die im Komplementbindungsversuch angewendeten Versuchsmengen kleiner sein müssen als die Hälfte der „eigenbindenden" Dosen jeder Substanz. Ferner ist bekannt, daß sowohl Antigen als auch antikörperhaltige Sera in größeren Mengen imstande sein können, ohne Mitwirkung von Komplement Hammelblutkörperchen zu lösen. Auch diese eigenlösende Wirkung der Reagentien muß zunächst ausgeschlossen werden. Es wurden also 0·2 und 0·1 ccm Serum, 0·5 ccm Komplement in der Verdünnung 1 : 10 und die entsprechende Kochsalzlösung gemischt, um das Gesamtvolumen von 1·5 ccm Flüssigkeit zu erhalten und zur Bindung $^5/_4$ Stunden bei 37° im Brutschrank stehen lassen; dann wurde das hämolytische System hinzugefügt, bestehend aus 0·5 ccm 5 prozent. Hammelblutkörperchen und die vierfach lösende Ambozeptormenge, die mit Kochsalzlösung auf das Volumen von 0·5 ccm gebracht worden war. Nachdem das Ganze nun nochmals 1 Stunde bei 37° gehalten worden war, wurde festgestellt, daß eine vollständige Hämolyse stattgefunden hatte, daß also 0·2 ccm Serum allein keine bindende Kraft zeigten. In der gleichen Weise wurde festgestellt, daß die eigenbindende Kraft des Tuberculinum Koch, welches trotz seiner oben angeführten Mängel als Antigen verwandt wurde, um einen Vergleich mit den Angaben anderer Autoren zu ermöglichen, größer als 0·05 ccm und also für die gewählte Prüfungsdosis von 0·01 ccm nicht in Betracht kam. Weiter wurde durch zwei Kontrollen festgestellt, daß die eigenlösende Kraft des Tuberkulins und des verwandten Serums wesentlich kleiner ist als die im Hauptversuch verwandten Mengen. Erst nach diesen Vorversuchen wurde der Hauptversuch angesetzt (vgl. Tabelle II, Spalte 11 bis 16). Dieser ergab, wie aus der Tabelle hervorgeht, in vorliegendem Fall, daß das geprüfte Serum (Hammel 600, Aderlaß 15. XI. 10) einen Titer von 0·01 besaß. In dieser Weise wurden sämtliche in nachstehenden Tabellen angeführten Aderlässe geprüft.

Diese vorliegenden Tabellen liefern also den Beweis dafür, daß es möglich ist in gesunden, tuberkulös nicht infizierten Versuchstieren mit Tuberkulosegift, das keinerlei körperlichen Elemente enthält, Antikörper zu erzeugen. Wenn der Titer der verschiedenen Tiere auch kein sehr hoher war, so steht er doch hinter denjenigen, den andere Autoren mit Hilfe von tuberkulös infizierten Tieren erhielten, nicht zurück. Er ist aber deshalb besonders bemerkenswert, weil bei allen Tieren der Titer vor der Behandlung genau festgestellt worden war, was von den meisten Autoren, die ähnliche Versuche veröffentlicht haben, nicht geschehen ist, weshalb auch ihre Versuche nicht beweisend sind.

Selbstverständlich soll nun damit nicht behauptet werden, daß zur Erzeugung von Tuberkulose-Antikörpern nur Tiere verwendet werden sollen, die vorher nicht infiziert waren, sondern es sollte durch die vorstehenden Versuche nur die rein wissenschaftliche Frage beantwortet werden, ob der gesunde Organismus Tuberkulose-Antikörper bilden kann oder nicht.

Nachtrag.

Zu den gleichen Ergebnissen, wie sie in der vorstehenden Arbeit beschrieben wurden, kam neuerdings auch Kurt Mayer.[1] Es gelang ihm, in gesunden Kaninchen durch wenige Einspritzungen mit fein zerriebenen Tuberkelbazillen einen sehr hohen Komplementbindungstiter des Serums zu erzeugen.

[1] *Zeitschrift für Immunitätsforschung.* 1912. S. 245.



Tabelle I.
Hammelblutsystem-Prüfung.

Komplement 1:10	Kochsalzlösg. 0·85 Proz.	Ambozeptor 0·5	5 proz. Hammelblutkörperchen		Lösung
0·5	1·0	1:800	0·5	1 Stunde bei 37°	1/1
—	—	1:1000	—		
—	—	1:1200	—		
—	—	1:1400	—		1/2
—	—	1:1600	—		1/4
—	—	1:2000	—		ø

Die Tabelle I besagt, daß 0·5 ccm Ambozeptor in der Verdünnung 1:1200 genügt, mit 0·05 ccm Komplement 0·5 ccm 5 prozentige Hammelblutkörperchen vollständig zu lösen.

Tabelle II.
Tuberkulose-Immunserum-Prüfung.

Serum	Kochsalzlösung 0·85 Proz.	Tuberkulin 1:10	Komplement 1:10		Ambozeptor 1:300	5 prozentige Hammelblutkörperchen		Lösung	Bindung
0·2	0·8		0·5	1¼ Stunde bei 37° zur Bindung	0·5	0·5	1 Stunde bei 37°		ø
0·1	0·9		—		—	—			ø
0·2	0·8		0·5			0·5		ø	
0·1	0·9		—			—		ø	
	0·5	1·0	0·5			0·5		ø	
	0·7	0·8	—			—		ø	
	1·0	0·5	—			—		ø	
		1·0	0·5		0·5	0·5			1/1
	0·2	0·8	—		—	—			1/1
	0·5	0·5	—		—	—			ø
		Tuberkulin 1:50							
0·1	0·4	0·5	0·5		0·5	0·5			1/1
0·05	—	—	—		—	—			
0·025	0·25	—	—		—	—			
0·01	0·4	—	—		—	—			
0·005	—	—	—		—	—			1/2
0·001	0·4	—	—		—	—			ø

Tabelle III.

Hammel	Datum	Tol. A dos. let. subkutan	Temperatursteigerung		Serum-menge	Bindung
			von	bis		
600	15. II. 10.	0·1	39·1	40·3	0·1	ø
	22. II.	0·15	39·1	40·5		
	1. III.	0·22	39·0	40·7		
	7. III.	0·33	39·1	39·8		
	15. III.	0·5	39·0	40·2		
	22. III.	0·75	39·4	39·8		
	29. III.	1·0	39·2	39·6	0·05	1/2
	12. IV.	1·5	39·5	40·1		
	19. IV.	2·2	39·1	40·5		
	27. IV.	3·3	39·0	40·8		
	4. V.	5·0	39·2	40·0		
	18. V.	7·5	39·0	40·2		
	10. VI.	10·0	39·3	39·8	0·05	1/1
	17. VI.	15·0	39·1	40·3		
	27. VI.	22·0	38·9	39·9		
	24. VIII.	10·0	39·0	39·9		
	27. IX.	15·0	39·2	40·2		
	12. X.	20·0	39·3	39·9		
	15. XI.	30·0	39·0	40·2	0·01	1/1

Das erste untersuchte Serum stammt von dem Hammel 600, dem 9 Monate lang Tuberkulol A injiziert wurde. In der Tabelle sind die Tage der Einspritzungen, die höchste nach der Injektion beobachtete Temperatur (die Versuchstiere wurden natürlich täglich zweimal gemessen) und die Ergebnisse der Prüfung vermerkt. Die erste Prüfung bezieht sich auf den Aderlaß vor dem Beginn der Behandlung. Wie die Tabelle zeigt, waren 19 Injektionen nötig, um den Serumtiter dieses Versuchstieres auf 0·01 ccm zu bringen.



Tabelle IV.

Hammel	Datum	Tol. B dos. let. sbk.	Temperatursteigerung von	bis	Serum-menge	Bindung
598	14. II. 10.				0·1	0
	15. II.	0·1	38·9	39·6		
	22. II.	0·15	39·6	40·0		
	1. III.	0·22	39·0	40·0		
	8. III.	0·33	39·0	39·8		
	15. III.	0·5	39·1	39·6		
	22. III.	0·75	38·9	40·2		
	29. III.	1·0	39·1	40·0	0·05	0
	13. IV.	1·5	39·2	41·0		
	19 IV.	2·2	39·2	41·5		
	27. IV.	3·3	39·2	40·0		
	4. V.	5·0	39·1	40·8	0·05	1/2
	18. V.	7·5	38·8	40·4		
	2. VI	10·0	39·0	40·5		
	10. VI.	10·0	39·2	40·2		
	16. VI.	15·0	39·0	40·4		
	24. VI.	22·0	38·8	40·6	0·01	1/1

Der Hammel 598 wurde 4 Monate lang mit Tuberkulol B behandelt. Um seinen Serumtiter auf 0·01 zu bringen, waren 17 Injektionen nötig.

Tabelle. V.

Hammel	Datum	Tol. B dos. let. sbk.	Temperatursteigerung von	bis	Serum-menge	Bindung
758	3. IV. 11.				0·01	1/1
	18. IV.	0·1	38·8	39·8		
	26. IV.	0·2	39·1	39·7		
	31. V.	0·2	39·0	39·2		
	7. VI.	0·4	39·2	40·5		
	19. VI.	0·8	38·8	39·8		
	27. VI.	1·5	39·1	40·1		
	6. VII.	2·0	38·8	40·0		
	24. VII.	3·0	39·4	40·0		
	8. VIII.	6·0	39·1	40·2		
	30. VIII.	10·0	39·2	41·3	0·005	1/1

Hammel 758 besaß vor der Behandlung schon den ungewöhnlich hohen Titer von 0·01. Er zeigt also, wie berechtigt die oben erwähnte Behauptung ist, daß ein Beweis für die Erzeugung von Tuberkulose-Antikörper im gesunden Organismus nur dann als erbracht gelten kann, wenn der nach der Immunisierung gemachte Aderlaß mit dem Serum desselben Tieres, das vor der Immunisierung entnommen wurde, verglichen wird.



Tabelle VI.

Hammel	Datum	Tol. C dos. let. sbk.	Temperatursteigerung von	Temperatursteigerung bis	Serum-menge	Bindung
797	1. IX. 11.				0·15	0
	2. IX.	0·1	39·0	40·1		
	12. IX.	0·15	38·9	39·7		
	19. IX.	0·3	39·0	39·8		
	27. IX.	0·6	39·4	39·8		
	7. X.	1·2	39·0	39·5		
	14. X.	2·4	39·0	39·7		
	20. X.	5·0	39·0	39·8		
	27. X.	7·5	39·4	40·0		
	3. XI.	10·0	38·9	40·8	0·05	1/2
	20. XI.	15·0	39·1	40·4		
	28. XI.	20·0	39·0	40·3		
	4. XII.	30·0	39·1	40·6	0·05	1/1
	21. XII.	40·0	39·4	40·8		
	10. I. 12.	50·0	39·5	40·2	0·05	1/1

Mit 13 Injektionen gelang es bei dem Hammel 797, der $4^1/_2$ Monate mit Tuberkulol C behandelt wurde, den Serumtiter auf 0·05 zu bringen.

Tabelle VII.

Pferd	Datum	0·5 prozent. Emulsion ccm subk.	Temperatursteigerung von	Temperatursteigerung bis	Serum-menge	Bindung
618	23. V. 11.				0·2	0
	27. V.	0·1	37·7	38·2		
	31. V.	1·0	36·6	38·4		
	7. VI.	10·0	37·6	38·5		
	13. VI.	100·0	37·8	39·1	0·05	1/1

Bei dem Pferde 618 gelang es, innerhalb 21 Tage den Serumtiter 0·05 zu erreichen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Christian u. Rosenblatt, Untersuchungen über Tuberkulose-Antikörper und Immunität. *Münchener med. Wochenschrift.* 1908.

2. Ruppel u. Rickmann, Uber Tuberkuloseserum. *Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. experim. Therapie.* 1910. Bd. VI.

3. Hamburger u. Monti, Über Tuberkulinimmunität. *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose.* 1910. Bd. XVI.

4. Robert Koch, Über die Agglutination der Tuberkelbazillen und die Verwertung dieser Agglutination. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901.

5. Löwenstein, Über Antikörper bei Tuberkulose. *Zeitschr. f. Tuberkulose.* 1910. Bd. XV.

6. Laub, Über die Bildung von komplementbindenden Substanzen für Tuberkulin bei tuberkulösen und gesunden Tieren. *Zeitschr. f. Immunitätsf. u. experim. Therapie.* 1911. Bd. IX.

7. Schenk, Untersuchung über Tuberkulose-Antikörper und deren Übergang von Mutter auf Kind. *Folia serologica.* 1909.

8. Sobernheim, Über Tuberkulose-Antikörper. *Zeitschrift f. Immunitätsf. u. experim. Therapie.* 1910. Bd. V.

9. Schröder, Über Komplementbindungsreaktion bei Tuberkulose. *Russky Wratsch.* 1910. — Ref. *Hygien. Rundschau.* 1911.

10. Bauer, Über Immunitätsforschung bei der Tuberkuloseforschung. *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose.* 1909. Bd. VIII.

11. Sata, Über Immunisierung, Überempfindlichkeit und Antikörperbildung gegen Tuberkulose. *Zeitschrift für Tuberkulose.* 1911. Bd. XVIII.

12. Mercks *Jahresbericht.* 1909.

13. Landmann, *Hygien. Rundschau.* 1900. Nr. 8.

[Aus dem hygienischen Institut der Universität Berlin.]
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. C. Flügge.)

Zur Verwendung des Ozons in der Lüftung.

Von

Dr. **Konrich**,
Stabsarzt an der Kaiser Wilhelms-Akademie,
früher kommandiert zum Institut.

Seitdem es der Elektrotechnik gelungen ist, mit zuverlässig arbeitenden Apparaten Ozon billig und in großen Mengen herzustellen, hat dieses Gas eine greifbare hygienische Bedeutung gewonnen im Gegensatz zu den recht hypothetischen gesundheitlichen Leistungen, die den sehr geringen Mengen des Ozons in der Atmosphäre auch heute noch vielfach zugeschrieben werden. Der hohe Wert des Ozons für die Sterilisierung von Trinkwasser steht außer allem Zweifel und ist durch mehrere Anlagen in der Praxis bewiesen. Anders steht es um die Bedeutung des Ozons als Mittel zur Luftverbesserung in Wohnräumen, besonders in Versammlungsräumen, zu welchem Zwecke es in jüngster Zeit anscheinend bereits in ziemlich großem Umfange angewandt worden ist. Die Ansichten über Wert oder Unwert der Luftozonisierung gehen noch erheblich auseinander. Auf der einen Seite überschwengliches Lob, auf der anderen sehr bedingte Anerkennung.

Verwunderlich ist das nicht, wenn man sich die Art und Weise betrachtet, in der die Einführung der Luftozonisierung erfolgt ist. Während bei der Verwendung des Ozons zur Trinkwassersterilisierung eine sorgfältige, experimentelle, hauptsächlich von Ohlmüller ausgeführte Prüfung des Verfahrens in Versuchsstationen der Einführung in die Praxis vorausgegangen ist, hat sich die Einführung der Luftozonisierung vollzogen, ohne daß vorher ausreichende Unterlagen dafür gewonnen worden waren,



ob denn das Ozon tatsächlich eine Luftverbesserung bewirkt, und wie diese Wirkung vor sich geht. Man hat sich anscheinend damit begnügt, durch das subjektive Urteil festzustellen, ob Ozonisierung die Luft verbessert — und es ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß das bejahende Urteil in hohem Maße von der weitverbreiteten Überschätzung des Ozons beeinflußt worden ist. Hauptsächlich in Laienkreisen, aber auch von Ärzten wird seit langem dem Ozon eine große gesundheitliche Bedeutung zugeschrieben; und wenn von einer Luft gesagt wird, daß sie ozonreich sei, so ist sie allein dadurch für viele bereits als gesund oder gar als heilkräftig erwiesen. Die Bezeichnung „ozonreiche Waldluft" ist zu einer stehenden Formel geworden, und die Gerüche zumal in Tannenwäldern werden oft genug für Ozongeruch gehalten, ohne daß sie damit irgend etwas zu tun haben.

Daß bei diesen Vorstellungen von der angeblich hervorragenden hygienischen Bedeutung des Ozons — und jeder kann sich leicht durch Umfrage überzeugen, daß diese Anschauungen im Publikum weit verbreitet und fest eingewurzelt sind — die Luftozonisierung einen fruchtbaren Boden vorfand, ist leicht zu begreifen. Denn die Folgerung aus solchen Vorstellungen ist die, daß die Ozonisierung eines Raumes der Luft einen gesundheitlich wertvollen Bestandteil zuführt, wobei zunächst ganz gleichgültig ist, ob angenommen wird, das Ozon wirke allein durch seine Gegenwart, unmittelbar, günstig, oder erst mittelbar dadurch, daß es die lästigen Geruch- und Schwebestoffe der Luft vernichtet.

Wie sehr die Laienanschauungen vom hohen Werte des Ozons verbreitet sind, kann man auch daraus entnehmen, daß von verschiedenen Seiten sogenannte Luftreinigungsapparate, die angeblich durch Ozonentwicklung wirken, in den Handel gebracht werden. Durch Kisskalt sind einige dieser hygienisch völlig wertlosen Apparate samt der unerfreulichen Reklame, mittels der sie ihren Absatz suchen, des näheren beleuchtet worden. Aber auch von den elektrisch betriebenen und reichlich Ozon liefernden Apparaten werden Leistungen erwartet und beschrieben, von denen man sich verwundert fragt, wie sie in einer nüchternen, technischen Zeitschrift Platz finden konnten.

So findet sich im „Gesundheits-Ingenieur" (1907, S. 799) von einem ungenannten Verfasser eine kurze Abhandlung über Luftozonisierung, in der es heißt: „Ozon im Theater, im Konzertsaal, im Restaurant, im Bureauraum — welch verlockender Gedanke! Welch angenehme Perspektive für die Zukunft! Seither mußte man sich mit der leidigen Tatsache abfinden, daß die schlechten Luftverhältnisse, in denen wir uns jahraus, jahrein bewegen, an zahllosen Krankheiten, nämlich an über 50 Prozent aller Erkrankungen schuld sind. Der Gedanke an das steril



machende Ozon lag da seit langem nahe." Und dann heißt es von einem im Hoftheater zu Stuttgart aufgestellten Ozonisator: „Der Erfolg war derart, daß, wer einmal den Genuß der reinen Ozonluft hatte, keinen Abend mehr ohne die reine Luft sein wollte.... Nach einigen Minuten war der ganze Zuschauerraum leicht mit Ozonluft versehen und im ganzen Hause jede Spur schlechter Luft vernichtet. Die Hoftheaterintendanz konnte außerdem feststellen, daß ... die Plastik der Bühnenbilder auf eine bisher unerreichte Weise zur Geltung gelangt und daß die Lüftungsfrage von großen wie kleinen Räumen nunmehr auf die einfachste und billigste Weise gelöst ist."

Die Zahl der experimentellen Untersuchungen über den Wert des Ozons in der Lüftung sind noch gering, wenigstens soweit die Ergebnisse der Allgemeinheit zugänglich gemacht sind. Zuerst hat Lübbert in dem Zwischendeck eines Auswandererschiffes Versuche angestellt, bei denen es gelang, durch die Ozonzufuhr die Luft des Raumes frei von dem sonst darin herrschenden, recht üblen Geruch zu halten, und zwar, ohne daß das Ozon Belästigungen hervorgerufen hätte. Es ist wohl sicher möglich, in einem stark belegten Zwischendecksraum durch entsprechende Ozonmengen solch üble Luft der Wahrnehmbarkeit zu entziehen, wie auch aus den später mitzuteilenden Versuchen hervorgeht. Wenn aber bei den Lübbertschen Versuchen die beträchtlichen Ozonmengen, die in solchem Falle sicher angewandt werden müssen, Störungen oder doch Belästigungen bei den Rauminsassen nicht hervorgerufen haben, so kommt das zweifellos daher, daß das Zwischendeckspublikum — worauf Schwarz hinweist — derartig stumpf und indolent ist, daß es auf mäßige Reize nicht reagiert. Dazu kommt, daß die Luft eines Zwischendecks naturgemäß sehr feucht ist; hohe Luftfeuchtigkeit steigert aber, worauf später noch ausführlich hingewiesen werden wird, die Ertragbarkeit für Ozon ganz wesentlich. Die Erfahrungen an den Zwischendeckern — das wird jeder zugeben, der dies Menschenmaterial einmal kennen gelernt hat — sind jedenfalls nicht geeignet, um auf das Publikum übertragen zu werden, das die Theater, Konzerte, Versammlungsräume u. dergl. füllt.

Von Cramer sind weiterhin Erfahrungen veröffentlicht worden, die an Ozonapparaten in Theatern, Konzerträumen usw. gesammelt sind. Danach stellt die Luftozonisierung ein sehr wirksames Mittel dar, eine gute Lüftungsanlage zu unterstützen und zu verbessern. Versuche darüber, wie die luftverbessernde Wirkung des Ozons zustande kommt, liegen dieser günstigen Beurteilung nicht zugrunde.

Anscheinend hat man sich bei der Einführung der Luftozonisierung stark von der Vorstellung leiten lassen, daß das Ozon vermöge seiner energisch oxydierenden Wirkung die lästigen Geruch- und Schwebestoffe

der Luft verbrenne, eine Annahme, die ja auch von vornherein nicht von der Hand zu weisen war, zumal nicht in Anbetracht der Erfolge bei der Trinkwassersterilisierung durch Ozon. So schreibt Lübbert: „Organische Körper aller Art, Staub, Verunreinigungen der Luft, werden durch Ozon oxydiert, welches hierdurch selbst zerlegt wird. Da, wo Ozon in der Luft gefunden wird, kann man sicher sein, daß diese Luft frei von allem organischen Staube, übelriechenden Substanzen usw. gefunden wird, da diese alle das Ozon rasch zersetzen und neben Ozon nicht vorkommen können. Diese, durch die Gegenwart von Ozon garantierte, absolute Reinheit der Luft ist es auch, welche den Respirationstypus — (!) — günstig beeinflußt und hierdurch auf den gesamten Stoffwechsel des menschlichen Organismus einwirkt." — „Es kommt ja nur darauf an, das Ozon in einer solchen Menge zu entwickeln, daß die Reduktionskraft der offensiven organischen Materie erschöpft bzw. abgesättigt wird. Je gleichmäßiger das Ozon durch den Raum verteilt wird, um so schneller wird die reinigende Wirkung zu spüren sein; denn das Ozon selbst tut bei seiner Labilität momentan ganze Arbeit, sobald es nur mit organischen Körpern in Berührung kommt." Einen Beweis für diese weitreichenden Behauptungen liefert Lübbert nicht. Bemerkenswert ist an diesen Ausführungen die auch sonst sich nicht selten findende Anschauung von der „reinigenden" Wirkung des Ozons. Ich bin mit Schwarz durchaus der Meinung, daß solche unbewiesenen Behauptungen nachdrücklich zurückgewiesen werden müssen; sie sind geeignet, die irrigen Anschauungen des Publikums über die Bedeutung des Ozons statt richtig zu stellen, zu bekräftigen, zum Schaden eben desselben Publikums.

Worauf die Wirkung des Ozons bei der Verwendung in der Lüftung eigentlich beruht, haben zuerst Erlandsen und Schwarz zum Gegenstand experimentellen Studiums gemacht. Sie kommen zu dem Ergebnis, daß Ammoniak und Schwefelwasserstoff in der Luft durch Ozon nicht zerstört werden, ebenso wie Trimethylamin, Buttersäure, Valeriansäure, Indol und Skatol höchstwahrscheinlich vom Ozon nicht oxydiert werden. Dagegen lassen sich diese Gerüche durch Ozon in wechselnden Mengen überdecken, wozu bei einzelnen Riechstoffen auch schon verhältnismäßig kleine Ozonmengen ausreichen; doch kommt der verdeckt gewesene Geruch leicht wieder zum Vorschein. Immerhin meinen die Untersucher, daß die Geruchsverdeckung berechtigt, von einer subjektiv wahrnehmbaren Luftverbesserung durch Ozonisierung zu sprechen, sofern es sich um Gerüche handelt, die sich durch geringe Ozonmengen überdecken lassen.

Bei einem praktischen Versuch, der in einem 375 cbm großen Schlaf- und Wohnraume vorgenommen wurde, haben sich an manchen Tagen „sehr geringe subjektive Verbesserungen der Luftbeschaffenheit" bemerkbar



gemacht. Doch hat sich dabei z. B. Trangeruch neben dem Ozongeruch behauptet. Schwarz hat weiterhin in einem $198\cdot5^{\text{cbm}}$ großen Aufenthalt- und Schlafraum praktische Luftozonisierungsversuche angestellt und dabei auch die Bewohner des Raumes einzeln mittels Fragebogen über den Erfolg befragt. Schwarz selbst, sowie einige Kollegen haben keine wesentliche Verbesserung der Luft feststellen können; und von den 20 Bewohnern des Raumes hat nicht einer eine Luftverbesserung empfunden. Wohl aber haben alle bis auf einen angegeben, daß sie durch das Ozon gestört und belästigt würden, hauptsächlich sind Kopfschmerzen angegeben worden, einmal auch Atembeschwerden.

Zu etwas abweichenden Ergebnissen hinsichtlich der oxydierenden Leistung des Ozons gegenüber Geruchstoffen ist Kisskalt gekommen, der in quantitativen Versuchen Schwefelwasserstoff und Ammoniak durch Ozon zerstören konnte, freilich auch nur dann, wenn er bis zum 64fachen der Ozonmenge anwandte, die theoretisch ausreichend gewesen wäre, Mengen, die Erlandsen und Schwarz allerdings nicht angewandt haben. Bei Buttersäure und Skatol ist die Oxydierung nicht sicher nachweisbar gewesen. Kisskalt kommt zu dem Schluß, daß Ozon imstande ist, mindestens einige riechende Körper in der Luft zu zerstören, jedenfalls aber deren Geruch zu überdecken. Er fährt aber fort: „Wäre es geruchlos und würde trotzdem kompensieren, so wäre das eine sehr angenehme Eigenschaft, leider aber ist sein Geruch vielen Personen unangenehm und außerdem reizt es schon in manchmal praktisch verwendeten Konzentrationen empfindliche Schleimhäute.“ Diese beiden, auf experimentell-hygienischen Untersuchungen begründeten Urteile über den Wert der Luftozonisierung sind also recht weit von der überaus lobenden Anerkennung der Autoren entfernt, die sich in ihrem Urteil lediglich auf ihren subjektiven Befund bei der Ozonisierung stützen können.

Zur Ergänzung der Kisskaltschen Versuche habe ich auf Anregung von Hrn. Geh.-Rat Prof. Flügge weitere Untersuchungen über Luftozonisierung unternommen, bei denen ein von der Firma Siemens & Halske dem Institut freundlichst zur Verfügung gestellter Ozon-Gitterapparat benutzt wurde. Es sollte untersucht werden, ob das Ozon in den in der Lüftung üblichen Konzentrationen desinfizierend wirke, wie es auf Tiere und Menschen wirke und wie es endlich sich den Gerüchen gegenüber verhält, welche der durch Menschen verdorbenen Luft ihre charakteristische Beschaffenheit verleihen; denn das ist ja derjenige Geruch, der in der Praxis am häufigsten zu bekämpfen sein dürfte, und zugleich diejenige Gelegenheit, bei der viele Menschen dem Einfluß des Ozons ausgesetzt werden.

Es wird demjenigen, der mit der Ozonliteratur vertraut ist, einigermaßen verwunderlich, um nicht zu sagen, überflüssig erscheinen, die desinfizierende Wirkung des Ozons nochmals nachgeprüft zu haben. Ist doch bereits im Jahre 1890 von Sonntag in vollkommen einwandfreier Weise der Beweis erbracht worden, daß trockene Bakterien — und nur um die handelt es sich bei der etwaigen Ozondesinfektion in der Lüftung — selbst durch 24 stündiges Verweilen in einer Sauerstoffatmosphäre, die 4·1 ^{grm} Ozon im Raummeter enthielt, nicht sicher abgetötet wurden. Auch bei Anfeuchtung der Atmosphäre war bei einem Ozongehalt von 3 ^{grm} im Raummeter noch kein Desinfektionserfolg vorhanden, und erst bei der sehr hohen Konzentration von 13·53 ^{grm} Ozon auf den Raummeter ließ sich ein geringer keimtötender Einfluß ermitteln, ohne daß aber die Bakterien regelmäßig oder sicher vernichtet wurden.

Wenn jetzt Desinfektionsversuche gleichwohl von neuem vorgenommen worden sind, so ist es deswegen geschehen, weil mit dem Aufkommen der Luftozonisierung die angebliche, sterilisierende Wirkung des Ozons wiederum oder immer noch behauptet wird. Es erschien daher nicht überflüssig, mit den modernen Ozonapparaten die ihnen nachgerühmte desinfizierende Leistung trotz der Sonntagschen Erhebungen zu prüfen. Von Kuckuck ist angegeben worden, daß die Keimzahl der Luft durch Ozonisierung vermindert werde. Aber die Art seiner Beweisführung ist nicht überzeugend, wie Erlandsen und Schwarz hervorheben, indem Kuckuck einfach die Keimzahlen aus verschiedenen Monaten verglichen hat. Schwarz selbst hat in seinen Versuchen eine Keimverminderung durch die Luftozonisierung nicht beobachten können. Weitere Desinfektionsversuche liegen nicht vor.

Da nach den Feststellungen Sonntags von den verhältnismäßig geringen Ozonmengen, welche bei der Luftozonisierung verwendet werden, irgend ein keimtötender Erfolg nicht erwartet werden konnte, habe ich von vornherein auf die Bakterien möglichst große Ozonmengen einwirken lassen. Bald nach Beginn dieser Versuche wurde die Aufmerksamkeit auf die Jodkaliumlösung gelenkt, die zur Bestimmung der Ozonmenge diente. Nach Treadwell empfiehlt sich zum quantitativen Nachweis von Ozon, das aus reinem Sauerstoff dargestellt ist, eine doppelt normale KJ-Lösung. Bei der Luftozonisierung werden aber zur Ozonbestimmung, wohl aus Sparsamkeitsgründen, vielfach anscheinend schwächere KJ-Lösungen gebraucht; wenigstens entnehme ich der Mitteilung einer der Ozonapparate bauenden Firmen die Angabe, daß von ihr n/10 KJ-Lösungen benutzt werden. Schwarz hat bei seinen Luftozonisierungsversuchen nur 1 prozent. Lösungen verwendet, bei den gemeinsam mit Erlandsen angestellten Versuchen $1^1/_2$ prozent. Lösungen, die in dem



letzteren Falle noch mit Schwefelsäure angesäuert waren. Saure KJ-Lösungen widerrät aber Treadwell ausdrücklich, weil man damit einen höheren Ozonwert bekommt, als der Wirklichkeit entspricht. Schwarz und Erlandsen haben daher wohl in Wirklichkeit nicht mit so hohen Ozonmengen gearbeitet, als sie auf Grund der Jodabscheidung in der sauren KJ-Lösung angenommen haben.

Bei meinen Versuchen beobachtete ich, daß schwächere KJ-Lösungen sich beim Durchsaugen der ozonisierten Luft weniger bräunten als stärkere, und daß demgemäß schwächere Lösungen auch tatsächlich einen geringeren Verbrauch an Natriumthiosulfat ergaben. Daraufhin habe ich eine Reihe von Versuchen angestellt, in denen ozonisierte Luft durch verschieden starke KJ-Lösungen unter im übrigen gleichen Versuchsbedingungen geleitet wurde.

Die Anordnung dieser Versuche war folgende. Ein Kasten aus Glas von den Abmessungen: Länge 44 ^{cm}, Breite 20 ^{cm}, Höhe 18 ^{cm}, Inhalt 15840 ^{ccm}, trägt an beiden Schmalseiten in der Mitte eine Durchbohrung, in die je ein Glasrohr eingekittet ist, eines zum Einlassen der Ozonluft, das andere zum Absaugen. Die eine Längsseite läßt sich fast ihrer ganzen Höhe entsprechend herunterklappen, wobei Leukoplast die Funktion der Scharniere übernimmt, wie diese Klappe durch Leukoplaststreifen auch dicht verschlossen werden kann; sie dient zum Ein- und Ausbringen von Bakterientestmaterial und von Versuchstieren. Der Ozonapparat ist in einen nahezu würfelförmigen, dicht schließenden Holzkasten eingebaut. Ein gläsernes Rohr, das durch die Kastenwand durchgeführt ist, dient zur Entnahme der Ozonluft; sein inneres Ende ist trichterartig erweitert und steht parallel zu dem Ozonapparat, etwa 7 ^{cm} von ihm entfernt. Der Glaskasten wird durch ein Glasrohr mit dem Ozonluft enthaltenden Holzkasten verbunden; die Verbindungsstellen der Rohre werden mit Leukoplast abgedichtet. Das andere (Absauge-)Rohr des Glaskastens erhält einen T-Ansatz, dessen beide Enden je zu einem System folgender Zusammensetzung führen: 1. eine Pettenkofersche Röhre, 2. eine Peligotsche Röhre, 3. eine Gasuhr, 4. Wasserstrahlpumpe. Die beiden Röhren enthalten die KJ-Lösung. Die beiden Wasserstrahlpumpen saugen demnach die ozonisierte Luft aus dem Holzkasten in den Glaskasten, durch diesen hindurch und durch die Ozon absorbierende Flüssigkeit, worauf die Gasuhren die durchgesaugte Luftmenge messen. Da die absorbierenden KJ-Lösungen die Ozonluft an der gleichen Stelle entnehmen, sind die ihnen zugeführten Ozonmengen, auf die Raumeinheit bezogen, vollkommen gleich.

Die Titration des ausgeschiedenen Jods ist mit n/100 Natriumthiosulfatlösung vorgenommen, wenn die KJ-Lösungen kräftig gebräunt waren;



dagegen mit n/1000 Natriumthiosulfatlösung, wenn die Jodabscheidung nur eine Gelbfärbung bewirkt hatte. Die Flüssigkeitsmenge in der Pettenkoferschen Röhre betrug 175 ccm, in der Peligotschen 25 ccm, so daß die gesamte KJ-Lösung 200 ccm betrug. Die Pettenkofersche Röhre wurde so flach gestellt, daß die Luftbläschen nicht zusammenliefen, aber auch nicht zu schnell die Röhre durchwanderten. Die Durchsaugegeschwindigkeit wurde so geregelt, daß in der Minute etwa 1 Liter Luft die Röhren passierte. Bei einigen Versuchen sind der Ozonapparat und die Wasserstrahlpumpen zugleich angestellt worden, bei anderen hat der Ozonapparat erst eine Weile allein gearbeitet, um den Absorptionsröhren möglichst ozonreiche Luft zuzuführen.

1. Versuch.

Das eine Absorptionssystem enthält doppelt nKJ, das andere n/10 KJ.
Dauer des Versuches: $4^1/_2$ Stunde.

	doppelt nKJ	n/10 KJ
Durchgesaugte Luftmenge	257 Liter	252 Liter
Auf den Raummeter umgerechneter Ozongehalt	0·0993 grm	0·0152 grm.

2. Versuch.

Das eine Absorptionssystem enthält doppelt nKJ, das andere n/5 KJ.
Dauer des Versuches: $4^1/_4$ Stunde.

	doppelt nKJ	n/5 KJ
Durchgesaugte Luftmenge	371 Liter	221 Liter
Auf den Raummeter umgerechneter Ozongehalt	0·0881 grm	0·03 grm.

3. Versuch.

Dauer des Versuches: 4 Stunden.

	doppelt nKJ	n/5 KJ
Durchgesaugte Luftmenge	218 Liter	275 Liter
Auf den Raummeter umgerechneter Ozongehalt	0·0201 grm	0·00624 grm.

4. Versuch.

Dauer des Versuches: 4 Stunden,

	doppelt nKJ	n/5 KJ
Durchgesaugte Luftmenge	173 Liter	207 Liter
Auf den Raummeter umgerechneter Ozongehalt	0·12 grm	0·0424 grm.

5. Versuch.

Dauer des Versuches: $2^3/_4$ Stunden.

	doppelt nKJ	nKJ
Durchgesaugte Luftmenge	127 Liter	130 Liter
Auf den Raummeter umgerechneter Ozongehalt	0·134 grm	0·166 grm.



6. Versuch.

Dauer des Versuches: 2 Stunden.

	doppelt nKJ	nKJ
Durchgesaugte Luftmenge	126 Liter	117 Liter
Auf den Raummeter umgerechneter Ozongehalt	0·138 grm	0·147 grm.

7. Versuch.

Dauer des Versuches: 3 Stunden.

	doppelt nKJ	nKJ
Durchgesaugte Luftmenge	171 Liter	170 Liter
Auf den Raummeter umgerechneter Ozongehalt	0·168 grm	0·164 grm.

8. Versuch.

Dauer des Versuches: 3 Stunden.

	doppelt nKJ	nKJ
Durchgesaugte Luftmenge	171 Liter	175 Liter
Auf den Raummeter umgerechneter Ozongehalt	0·0953 grm	0·096 grm.

9. Versuch.

Dauer des Versuches: $2^3/_4$ Stunden.

	doppelt nKJ	nKJ
Durchgesaugte Luftmenge	157 Liter	172 Liter
Auf den Raummeter umgerechneter Ozongehalt	0·112 grm	0·101 grm.

10. Versuch.

Dauer des Versuches: $3^1/_2$ Stunde.

	nKJ	n/5 KJ
Durchgesaugte Luftmenge	359 Liter	381 Liter
Auf den Raummeter umgerechneter Ozongehalt	0·1721 grm	0·0523 grm.

Aus diesen Versuchen, bei denen verhältnismäßig viel Luft durchgesaugt wurde, geht hervor, daß in der Tat dünne KJ-Lösungen für die zuverlässige Bestimmung von Ozon nicht ratsam sind, da sie die Ozonmenge zu niedrig angeben, ein Ergebnis, das durch weitere Versuche bestätigt wurde. Auch bei Verwendung gleich starker Lösungen stimmen die Ergebnisse nicht vollkommen überein, sind indessen doch so wenig verschieden, daß für praktische Zwecke die Bestimmung genügt. Zwischen n- und doppelt n-Lösungen ist der Unterschied praktisch belanglos; schwächere als n-Lösungen sind nach meinen Versuchen für die Ozonbestimmung unrätlich.

Ich habe ferner in zwei Serien von kurzdauernden Versuchen die Absorptionskraft verschieden starker KJ-Lösungen untersucht, die im folgenden zum Teil verzeichnet sind.



	n KJ	n/5 KJ	n KJ	n/5 KJ	n KJ	n/5 KJ	n KJ	n KJ	n KJ	n KJ
Versuchdauer in Minuten:	50		65		35		165		75	
Durchgesaugte Luftmenge i. L.	39	44	56	61	44	35	275	219	142	66
Auf den Kubikmtr. berechnete Ozonmenge in grm	0·0105	0·0057	0·205	0·1407	0·131	0·0874	0·0733	0·0986	0·0701	0·0711

	n KJ	n/2 KJ	n KJ	n/2 KJ	n KJ	n/2 KJ	n KJ	n/3 KJ	n KJ	n/3 KJ
Versuchsdauer in Minuten:	70		65		90		77		110	
Durchgesaugte Luftmenge i. L.	98	103	72	59	102	86	58	69	122	102
Auf den Kubikmtr. berechnete Ozonmenge in grm	0·103	0·0721	0·092	0·0532	0·083	0·0592	0·0937	0·064	0·135	0·0792

	n KJ	n/10 KJ	n KJ	n/10 KJ	n KJ	n KJ	n/10 KJ	n KJ	n KJ	n/5 KJ
Versuchsdauer in Minuten:	95		70		45		60		95	
Durchgesaugte Luftmenge i. L.	98	116	79	58	35	43	69	76	115	102
Auf den Kubikmtr. berechnete Ozonmenge in grm	0·061	0·019	0·0642	0·023	0·0642	0·0613	0·073	0·1882	0·0834	0·0516

Auch hieraus ergibt sich, daß schwache KJ-Lösungen einen zu geringen Ozongehalt angeben. Alle folgenden Ozonbestimmungen sind mit Normal-Kaliumjodidlösungen vorgenommen.

Für die Desinfektionsversuche diente der bereits beschriebene Glaskasten. Es wurde ein Holzgestell hineingestellt, aus einem, von zwei Beinen getragenen, horizontalen Brettchen bestehend, in das eiserne Häkchen eingeschlagen waren. Die Häkchen wurden durch Glühen sterilisiert und an ihnen die mit den Bakterien versehenen Gegenstände aufgehängt, so daß sie frei im Raume hingen und dem Ozon von allen Seiten vollkommen zugänglich waren. — Zunächst werden Fließpapierstreifen von 10 cm Länge und 1·5 cm Breite in 24 stündige Bouillonkulturen getaucht, im Brutschrank getrocknet und darauf an dem erwähnten Gestell in dem Glaskasten frei schwebend im Ozonluftstrom aufgehängt. Von Stunde zu Stunde werden von den Streifen Stücke von je 1 qcm abgeschnitten und in Bouillon gebracht.

Versuch 1.

Entnommen nach Stunden:	1	2	3	4	5	6	7	8
Typhus	+	+	+	+	+	+	+	+
Paratyphus B	+	+	+	+	+	+	+	+
Shiga-Kruse	+	+	+	+	+	+	+	+
Flexner	+	+	+	+	+	+	+	+
Coli	+	+	+	+	+	+	+	+
Staphylococcus	+	+	+	+	+	+	+	+
Prodigiosus	+	+	+	+	+	+	+	+
Sarcine	+	+	+	+	+	+	+	+
Pyocyaneus	+	+	+	+	+	+	+	+

+ = Wachstum. — = steril. Kontrollen: sämtlich +.
Durchgesaugte Luftmenge = 396 Liter. Ozongehalt = 0·03 grm pro Raummeter.

Versuch 2.

Entnommen nach Stunden:	6	24	30	36	52
Typhus	+	+	+	+	+
Paratyphus B	+	+	+	+	+
Shiga-Kruse	+	+	+	+	+
Flexner	+	+	+	+	+
Coli	+	+	+	+	+
Staphylococcus	+	+	+	+	+
Sarcine	+	+	+	+	+
Milzbrand	+	+	+	+	+

+ = Wachstum. — = steril. Kontrollen: sämtlich +.
Durchgesaugte Luftmenge = 1852 Liter. Ozongehalt = 0·006 grm pro Raummeter.



Ich begnüge mich damit, von den Versuchen diese zwei tabellarisch anzuführen. Alle anderen haben genau das gleiche Ergebnis erzielt, daß nämlich das Ozon selbst in viel höheren Konzentrationen als in der Lüftung angewandt werden darf, auf trockene Bakterien nicht einmal bei tagelanger Einwirkung irgend welchen desinfizierenden Einfluß ausübt. In der Lüftung kann es sich aber bei der behaupteten desinfizierenden Wirkung des Ozons nur um trockene Bakterien handeln. Die Ergebnisse Sonntags, denen zufolge Ozon erst in äußerst hohen Konzentrationen nach langer Zeit einen unsicheren desinfektorischen Einfluß auf angetrocknete Bakterien ausübt, bestehen nach meinen Versuchen vollkommen zu Recht; und man sollte erwarten, daß aus den Ankündigungen über Ozonapparate nunmehr endlich die Behauptung verschwindet, die Apparate wirkten desinfizierend. Darin, daß solche Behauptungen immer von neuem dem Publikum eingeprägt werden, liegt eine gewisse Gefahr insofern, als eine notwendige Desinfektion etwa unterlassen wird, weil durch den Ozonapparat ja bereits die Desinfektion angeblich vollzogen werde.

Aber noch etwas läßt sich aus diesen Versuchen folgern, nämlich, daß Schwebeteilchen der Luft mit größter Wahrscheinlichkeit durch Ozon nicht verbrannt werden. Bakterien sind immerhin schon recht kleine Bestandteile des Luftstaubes, und da es nicht gelungen ist, das Leben der Mikroorganismen durch Ozon zu zerstören, so ist erst recht nicht anzunehmen, daß das Ozon die toten Bakterienleiber verbrennt; ebensowenig aber auch andere organische Staubteilchen.

Um dem Ozon noch günstigere Angriffsflächen zu bieten, habe ich die Bakterien statt an Papier an Glasstäbchen antrocknen lassen, die oben zu einer Öse umgebogen waren; nur der untere, zylindrische Teil der Stäbchen war in die Bakterienemulsion getaucht. Auch in diesen Versuchen hat das Ozon niemals eine Abtötung der trockenen Bakterien bewirkt.

Wesentlich anders stellen sich die Ergebnisse, wenn man die Fließpapierstreifen noch feucht dem Ozonstrom aussetzt. Ein derartiger Versuch möge hier verzeichnet werden.

Entnommen nach Stunden:	1	2	3	4
Typhus	—	—	—	—
Paratyphus A	—	—	—	—
„ B	+	+	—	—
Coli 1	+	+	—	—
„ 2	+	—	—	—
Pyocyaneus	+	+	—	—
Milzbrand (Sporen)	+	+	—	—



(Fortsetzung.)

Entnommen nach Stunden:	1	2	3	4
Staphylococcus 1	+	+	+	+
„ 2	+	+	—	—
„ 3	+	+	+	—
„ 4	+	+	—	—
Subtilis (Sporen) . . .	+	+	+	+
Shiga-Kruse	—	—	—	—
Flexner	+	—	—	—
Tetragenus	+	+	+	—
Prodigiosus	+	+	—	—
Sarcina aurant.	+	+	—	—
„ flava	+	+	—	—

\+ = Wachstum. — = steril. Alle Kontrollen +.
Durchgesaugte Luftmenge: 298 Liter. Ozon pro Raummeter: 0·0937 grm.

Während des Versuches wird dem Glaskasten dauernd ein sehr schwacher Dampfstrom zugeführt, um die Luft dauernd mit Dampf gesättigt zu halten.

In der Praxis wird es sich um feuchte Bakterien kaum einmal handeln; es sei denn, daß man ausgeworfenes Sputum, z. B. mit Ozon desinfizieren wollte. Außerdem dürfen so große Ozonmengen, als auch zur Abtötung feuchter Bakterien nötig sind, in der Lüftung niemals angewandt werden, wie später dargelegt werden wird. Den üblichen, geringen Ozonmengen aber, die in der Lüftung benutzt werden, kommt, um es nochmals nachdrücklich zu wiederholen, keinerlei desinfizierende Wirkung zu, und der in dieser Richtung behauptete hygienische Wert des Ozons ist eine Einbildung.

Weiterhin sind Versuche an Tieren angestellt worden, die in dem erwähnten Glaskasten dem Ozon ausgesetzt wurden, und von denen mehrere ausführlich beschrieben werden sollen.[1] Schon 1882 hat Binz Ozonversuche an Tieren beschrieben, die den meinen ganz gleich verlaufen sind; vorher haben schon Schwarzenbach (1850), Redfern (1857), Ireland (1863), Häcker und Kupfer (1863), Richardson (1865), Dewar und M'Kendrick (1873), Eulenberg (1876) und Barbon (1881) ähnliche Versuche angestellt, ausnahmslos mit dem Ergebnis, wie es sich

[1] Da infolge der geringen Ventilation der CO_2-Gehalt der Kastenluft allmählich ansteigen mußte, wurden Kontrollversuche mit der gleichen Anzahl von Versuchstieren, der gleichen Ventilation und der gleichen Dauer, aber ohne Ozonzufuhr, angestellt. In diesen Versuchen zeigten die Tiere keinerlei krankhafte Symptome; die Mäuse büßten nicht einmal von ihrer Munterkeit etwas ein. Die weiterhin beobachteten Erscheinungen an den Versuchstieren müssen daher lediglich als Ozonwirkungen gedeutet werden.



in den folgenden Experimenten herausgestellt hat; doch sind diese älteren Versuche anscheinend der Vergessenheit anheimgefallen.

Versuch 1.

Versuchstiere: 4 weiße Mäuse.

Beginn des Versuchs: $10^h 15'$ (Anstellen des Ozonapparates und der Wasserstrahlpumpe zum Durchsaugen der ozonisierten Luft durch den Versuchskasten und die n/KJ-Lösung).

$10^h 30'$. Tiere beginnen tief, stoßweiße zu atmen.

$11^h 00'$. Tiere liegen still, Atmung tief, stoßweise.

$11^h 45'$. Atmung sehr tief, langsam, unregelmäßig.

$3^h 00'$. Ein Tier tot.

$6^h 00'$. Versuchsende; die drei überlebenden Tiere tief benommen, bleiben, auf den Rücken gelegt, fast bewegungslos so liegen.

Sektionsbefund der verendeten Maus: Beide Lungen durchsetzt mit zahlreichen, vielfach zusammenlaufenden Blutungen; auch auf den verschiedensten Lungendurchschnitten finden sich diese Blutungen. Das Blut ist auffällig ungeronnen.

Beim Öffnen des Kastens: Geruch nach Ozon: schwach.
„ „ Mäusen: stark.

Durchgesaugte Luftmenge: 105 Liter.

Darin Ozon: $0 \cdot 00112^{grm} = 0 \cdot 01019^{grm}$ pro Kubikmeter.

Versuch 2.

Versuchstiere: 1 Kaninchen 1800^{grm} schwer. 2 Meerschweinchen je 175^{grm} schwer. 3 weiße Mäuse je 15^{grm} schwer.

$10^h 00'$. Beginn.

$10^h 20'$. Mäuse schlafen, Atmung tief, stoßweise, unregelmäßig („Ozonatmung").

$10^h 30'$. Die Meerschweinchen putzen sich oft an der Nase, niesen.

$11^h 00'$. Bei allen Tieren vertiefte, stoßweiße Atmung.

$2^h 00'$. Kaninchen atmet unregelmäßig. Meerschweinchen und Kaninchen sitzen seit mehr als 2 Stunden bewegungslos daher und reagieren nicht auf aufschreckende Bewegungen.

$4^h 00'$. Ende des Versuchs.

Durchgesaugte Luftmenge: 107 Liter.

Darin Ozon: $0 \cdot 001032^{grm} = 0 \cdot 009432^{grm}$ pro Kubikmeter.

Beim Öffnen des Kastens: Geruch nach Ozon: schwach.
„ „ Tieren: stark.

Versuch 3.

Versuchstiere: 6 weiße Ratten.

$11^h 00'$. Beginn.

$11^h 20'$. Ein Tier schläft.

$12^h 00'$. Alle Tiere schlafen, hin und wieder kriecht eines oder das andere langsam einige Schritte weiter, ohne dabei die Augen aufzumachen.

$2^h 00'$. Alle Tiere liegen regungslos mit geschlossenen Augen da. Die Atmung geht tief, stoßweise, manchmal mit sehr langsamer Einatmung und plötzlicher Ausatmung.

$3^h 00'$. Zwei Tiene tot. $5^h 00'$. Ende des Versuchs.



Sektionsbefund. Die Lungen fast in ganzer Ausdehnung mit zusammenfließenden Blutungen bedeckt; Lungenschnitte zeigen dasselbe Bild. Das Blut ist vollkommen ungeronnen.

Beim Öffnen des Kastens: Geruch nach Ratten: sehr stark,
„ „ Ozon: kaum wahrnehmbar; der Mischgeruch ist außerordentlich widerwärtig.

Durchgesaugte Luftmenge: 102 Liter.

Darin Ozon: 0·00105 grm = 0·0103 grm pro Kubikmeter.

Versuch 4.

Versuchstiere: Das Kaninchen, die beiden Meerschweinchen und die drei weißen Mäuse vom Versuch 2.

11 h 20′. Beginn.
11 h 40′. Die Mäuse schlafen; Ozonatmung.
12 h 10′. Das Kaninchen atmet sehr tief, stoßweise.
1 h 00′. Kaninchen legt den Kopf in den Nacken und fängt an zu taumeln.
3 h 00′. Kaninchen plötzlich tot.
4 h 00′. Ein Meerschweinchen schläft fest, atmet sehr tief, langsam, stoßweise.
4 h 50′. Dies Meerschweinchen fällt auf die Seite, ist plötzlich tot.
6 h 00′. Eine Maus tot.
6 h 30′. Schluß des Versuchs.

Beim Öffnen des Kastens sehr übler Mischgeruch, Geruch nach Ozon schwach, nach Maus und Stall dringend.

Durchgesaugte Luftmenge: 120 Liter.

Darin Ozon: 0·00117 grm = 0·008941 grm pro Kubikmeter.

Sektion: Blut vollkommen flüssig, sehr ausgedehnte Lungenblutungen.

Versuch 5.

Versuchstiere: 1 Kaninchen 2000 grm schwer, das überlebende Meerschweinchen vom Versuch 4, ein neues Meerschweinchen, 4 weiße Mäuse.

11 h 00′. Beginn.
11 h 20′. Die Mäuse schlafen.
2 h 00′. Das Kaninchen atmet tief mit weit nach hinten gebeugtem Kopf.
2 h 50′. Das Kaninchen tot.
3 h 40′. Das Meerschweinchen vom Versuch 4 legt sich auf die Seite.
5 h 00′. Dies Meerschweinchen tot.
5 h 30′. Zwei Mäuse tot, das andere Meerschweinchen atmet tief, schläft fest.
6 h 00′. Ende.

Beim Öffnen des Kastens übler Geruch nach Tieren, Ozongeruch daneben kaum wahrnehmbar.

Sektion: Sehr starke Lungenblutungen, das Blut flüssig.

Durchgesaugte Luft: 264 Liter.

Darin Ozon: 0·002208 grm = 0·008914 grm pro Kubikmeter.

Am nächsten Tage ist auch das zweite Meerschweinchen tot.

Sektion: Kolossale Lungenblutungen; die Lungen sehen aus wie mit Blut ausgegossen.



Versuch 6.

Versuchstiere: Die vier überlebenden weißen Ratten vom Versuch 3.

10^h 00′. Beginn.

11^h 00′. Die Ratten schlafen, Atmung geht stoßweise, tief, unregelmäßig.

6^h 00′. Ende des Versuchs.

Beim Öffnen des Kastens intensiver Rattengeruch, Ozon nicht wahrnehmbar.

Durchgesaugte Luftmenge: 320 Liter.

Darin Ozon: $0 \cdot 001752^{grm} = 0 \cdot 005261^{grm}$ pro Kubikmeter.

Am nächsten Tage eine Ratte tot.

Sektionsbefund: Stärkste Lungenhämorrhagien.

Versuch 7.

Versuchstiere: 1 Kaninchen von 2000^{grm}. 4 weiße Ratten. 2 weiße Mäuse.

11^h 15′. Beginn.

12^h 15′. Ratten und Mäuse schlafen, Kaninchen atmet sehr tief und schwer.

12^h 35′. Kaninchen hockt schlaff mit tief durchgebogenem Rücken, atmet unregelmäßig, stoßweise. Ratten atmen sehr unregelmäßig mit langen atemlosen Pausen.

4^h 00′. Zwei Ratten tot; eine Ratte wieder munterer.

6^h 30′. Die beiden überlebenden Ratten wieder ziemlich munter, ihre Atmung sehr rasch, flatternd, oberflächlich. Die Mäuse sehr hinfällig.

6^h 35′. Versuchsende.

Beim Öffnen des Kastens sehr übler Mischgeruch, bei dem man hauptsächlich Rattengestank, Ozon nur sehr schwach wahrnimmt.

Sektion: Blut flüssig, starke Lungenblutungen.

Durchgesaugte Luftmenge: 528 Liter.

Darin Ozon: $0 \cdot 012^{grm} = 0 \cdot 23^{grm}$ pro Kubikmeter.

Bei vielen weiteren Versuchen hat sich immer das gleiche Ergebnis herausgestellt, so daß deren genaue Beschreibung sich erübrigt. Aus diesen Versuchen geht eines mit einwandfreier Klarheit hervor: **Ozon ist ein giftiges Gas** — eine Tatsache, die schon früher von Flügge betont wurde, ebenso wie auch die Reihenfolge der Krankheitserscheinungen durch Ozon von ihm beschrieben worden ist. Zuerst tritt Schläfrigkeit ein; darauf wird die Atmung verändert, sie wird unregelmäßig, vertieft, geht stoßweise; gegen das Ende setzen lange Atempausen ein, und der Tod scheint durch Atemlähmung zu erfolgen. Die Tierarten und die einzelnen Individuen derselben Tierart zeigen allerdings dem Ozon gegenüber nicht unerhebliche Verschiedenheiten. So ist es mir nicht gelungen, Hühner und Tauben mit Ozon in denjenigen Konzentrationen und Zeiten zu töten, die in den oben niedergelegten Versuchen benutzt sind; auch in den schon erwähnten Versuchen von Binz findet



sich der gleiche Vermerk. Manche Tiere ertragen wiederholte Ozonbehandlung, andere halten einen Versuch aus, gehen aber im zweiten zugrunde. Einige Tiere halten einen Versuch durch, gehen aber in der folgenden Nacht, ja sogar noch nach 2 Tagen ein. Die einschläfernde Wirkung erstreckt sich auch nicht gleichmäßig auf die verschiedenen Tierarten. Mäuse und Ratten schlafen schnell ein, Kaninchen und Meerschweinchen langsamer; innerhalb derselben Tierart ist die Empfänglichkeit für die einschläfernde Wirkung anscheinend ziemlich gleich. Der pathologisch-anatomische Befund ergibt ein sich stets wiederholendes, charakteristisches Bild: Das Blut ist ungeronnen, und die Lunge ist durchsetzt mit massenhaften, vielfach zusammenfließenden Blutungen.

Bei den meisten Versuchen hat der Ozongehalt $0 \cdot 01^{grm} = 10^{mg}$ pro Kubikmeter betragen, also etwa 20 mal so viel, als bei der Lüftung maximal angewandt werden soll. Dabei muß aber betont werden, daß mit dieser 20 fach höheren Menge Tiere nicht nur geschädigt, sondern getötet werden können. Auch mit geringeren Ozonmengen, etwa mit $0 \cdot 5^{mg}$ pro Kubikmeter, lassen sich an Tieren Vergiftungserscheinungen hervorrufen, wenn man sie geraume Zeit einwirken läßt. Eine bestimmte Zahl, mit der die schädliche Konzentration des Ozons für Tiere sicher ausgedrückt werden könnte, habe ich aus meinen Versuchen nicht gewonnen, läßt sich auch bei der verschiedenen Empfindlichkeit der Tierarten kaum angeben. Nur soviel ist sicher, daß weiße Mäuse, die gegen Ozon am empfindlichsten zu sein scheinen, durch Luft mit 10^{mg} Ozon pro Kubikmeter in 10 Minuten schon geschädigt werden, durch Luft mit 1 bis $^{1}/_{2}{}^{mg}$ Ozon pro Kubikmeter bereits in $^{1}/_{2}$ Stunde.

Sehr bemerkenswert ist bei diesen Tierversuchen, daß das Ozon als desodorierendes Mittel sehr schlecht gewirkt, ja sogar vollkommen versagt hat, und das bei Ozonmengen, die tödlich wirken. Es ist also sicher eine sehr starke Übertreibung, zu behaupten, daß neben Ozon übelriechende Substanzen nicht vorkommen können (Lübbert). Und dabei hat doch das Ozon in dem geschlossenen Kasten die günstigsten Bedingungen gehabt, um auf die Riechstoffe einzuwirken. Wenn es dabei in Versuchen mit Ratten trotz hoher Konzentrationen (jedenfalls so hohen, daß ein Teil der Tiere am Ozontode eingegangen ist) sich nicht einmal für den feinsten Ozonindikator, die Nase, neben dem üblen Riechstoff der Tiere bemerkbar gemacht hat, so sollte man doch daraus die Lehre ziehen, immer erst einmal in der Praxis einen Versuch zu machen, ob der zu beseitigende unerwünschte Geruch denn auch in der Tat sich durch Ozon verdrängen läßt, oder ob er, umgekehrt, stärker als Ozon sich erweist. Noch eines geht mit größter Wahrscheinlichkeit aus diesen Tierversuchen hervor: eine Zerstörung dieser chemisch unbekannten

Riechstoffe durch Ozon erfolgt nicht; es handelt sich im günstigsten Falle um eine Überdeckung durch Ozon. Wo aber das Ozon sich nicht gänzlich durchzusetzen vermag, ist, wenigstens meiner Geruchsempfindung zufolge, die Zumischung von Ozon zu dem üblen Geruch kein Gewinn, sondern im Gegenteil eine Verschlechterung. Denn das Gemisch aus Ozon und Tiergeruch wirkte wesentlich unangenehmer, als wenn der eine oder der andere der Gerüche allein zur Wirkung kam. Auch diesen Punkt wird man nicht umhin können, bei der Luftozonisierung zu bedenken.

Zu den Ozonversuchen am Menschen, die übrigens ebenfalls Binz bereits angestellt hat, und zwar mit ganz ähnlichem Ergebnis, wie es sich bei meinen Versuchen herausgestellt hat, stand ein aus Holz und großen Glasscheiben bestehender, $3{\cdot}8^{\mathrm{cbm}}$ fassender Versuchskasten zur Verfügung, dessen Tür gasdicht verschließbar war. An der einen Schmalseite befindet sich unten und oben je eine, 15^{cm} im Durchmesser haltende Öffnung, die in ein System von Röhren mündet. Dies System umfaßt auch den schon genannten würfelförmigen Holzkasten, in dem der Ozon-Gitterapparat steht, und einen zweiten Kasten, der einen elektrischen Ventilator enthält; in den Röhren sind eine Reihe von Schiebern eingebaut. Durch die verschiedene Stellung der Schieber kann erreicht werden, daß

die Luft des Kastens stagniert,
" " " " zirkuliert,
" " " " ozonisiert wird,
" " " " entfernt und durch frische Luft ersetzt wird,
" " " " teilweise entfernt u. mit frischer Luft gemischt wird,
" " " " ozonisiert und mit frischer Luft vermischt wird,
" " " " ozonisiert wird und zirkuliert,
" " " " entfernt und durch frische, ozonisierte Luft ersetzt wird.

In dem Versuchskasten befindet sich ein Heizkörper aus sehr dünnwandigem Messing, der durch Dampf gespeist wird. Der Dampf wird in einem kleinen Kessel aus verzinktem Eisenblech erzeugt; der Kessel steht dicht neben dem Versuchskasten und wird durch Gas geheizt. Die Gasleitung ist durch den Kasten geführt, so daß die Gaszufuhr auch vom Inneren des Kastens aus mittels Stellung eines Hahnes beeinflußt werden kann. Ein außen an dem Kasten hängender, zuziehbarer Vorhang verhindert die Insassen des Kastens, die außen sich abspielenden Vorgänge wahrzunehmen. Die Schallleitung durch die Kastenwand ist verhältnismäßig recht schlecht. Eine elektrische Klingelleitung verbindet die Versuchspersonen mit einer Aufsichtsperson, die während der Versuche ständig zugegen ist, damit der Kasten nötigen Falles in kürzester Zeit geöffnet

werden kann. Im Inneren des Kastens ist eine kleine Holzkonsole zur Aufnahme von Instrumenten u. dergl., ferner ein Tisch von $1 \cdot 5 \times 0 \cdot 5^{m}$ Fläche und 74^{cm} Höhe nebst Schemeln zum Sitzen vorhanden. Unter dem Tisch lassen sich sechs Siebe in Abständen von 8^{cm} voneinander anbringen, auf denen Chlorkalzium zur Lufttrocknung oder Ätzkali zur Trocknung und Entkohlensäuerung der Luft ausgebreitet werden kann. Mehrere, durch Gummistopfen fest verschließbare Rohre ermöglichen die Entnahme von Luftproben aus dem Kasten von außen her. Während der Versuche wird so verfahren, daß das mit n/KJ-Lösung gefüllte Absorptionssystem zur Ozonbestimmung dicht neben dem Kasten aufgestellt und die Wasserstrahlpumpe dann angestellt wird, wenn die Ozonzuführung in den Kasten beginnt, nicht etwa so, daß die Durchsaugung der Luft sofort mit dem Anfang des Versuches beginnt. In diesem Falle würde natürlich der Ozonwert zu niedrig ausfallen, weil eine gewisse, ozonfreie Luftmenge die Absorptionsflüssigkeit passieren würde; infolgedessen würde die Absicht, mit diesen Versuchen womöglich auch die untere Schädlichkeitsgrenze des Ozons für den Menschen zu finden, nicht einwandfrei durchführbar gewesen sein.

Versuch 1.

Versuchsperson: Dr. K.

Der Ozonapparat arbeitet nur mit zwei Stäben, weil eine geringe Ozonmenge verlangt wird; er wird unmittelbar nach Betreten des Versuchskastens angestellt. Der Ventilator arbeitet mit voller Kraft; die Schieber des Rohrsystems sind so gestellt, daß die Kastenluft dauernd lebhaft zirkuliert unter gleichzeitiger Ozonisierung. Während des Versuchs werden gemessen: Temperatur, Feuchtigkeit und CO_2-Gehalt der Luft; Puls, Temperatur der Versuchsperson gemessen im Munde und an der Stirn über der Nasenwurzel mit Quecksilberthermometern.

Beginn 12^{h} 20′. Ende 1^{h} 40′. Versuchsdauer 80 Min.

Zeit	Kastenluft			Versuchsperson		
	Temperatur	relative Feuchtigkeit (Prozent)	CO_2-Gehalt (Promille)	Puls	Temperatur Mund	Temperatur Stirn
12^{h} 20′	22	70	0·4	66	36·8	33·5
12^{h} 50′	23	72	1·4	64	36·7	33·6
1^{h} 20′	23	75	3·21	66	36·5	33·5
1^{h} 40′	24	75	6·28	66	36·5	33·6

12^{h} 20′. Beginn der Ozonentwicklung, starker Ozongeruch.
12^{h} 25′. Tetrapapier, um 12^{h} 20′ aufgehängt, mäßig gebläut.
12^{h} 30′. Brennen in den Augen.
12^{h} 40′. Schwere in den Augenlidern, Müdigkeit.



1^h 10′. Schwere und Brennen der Augenlider nimmt zu.

1^h 40′. Beim tiefen Atemholen lebhafter Hustenreiz, Versuchsende.

Durchgesaugte Luftmenge: 64 Liter; Zusatz von Stärke zu der nicht gelb gefärbten n/KJ-Lösung ergibt eine schwache Bläuung, die nach Zusatz eines Tropfens n/1000 $Na_2S_2O_3$ sofort verschwindet.

Die abgeschiedene Jodmenge, demgemäß auch die angewandte Ozonmenge ist unterhalb der quantitativen Bestimmbarkeit geblieben.

Beim Verlassen des Kastens wird die Tür nur möglichst wenig geöffnet und sofort wieder verschlossen; Ozonapparat und Ventilator werden sofort abgestellt. Beim Wiederbetreten des Kastens nach 2 Stunden empfindet man mäßigen Ozongeruch, daneben deutlich den Geruch nach „verdorbener" Luft. Am nächsten Tage bemerkt man in dem Kasten, dessen Tür bei der Riechprobe nur möglichst wenig geöffnet und rasch wieder geschlossen wird, nur den Geruch, der dem Kasten auch nach gründlicher Lüftung eigen ist: leicht dumpfig.

Die Ozonisierung hat also den Geruch der verdorbenen Luft für die Versuchsperson während des Versuchs vollkommen überdeckt. Es ist aber darauf hinzuweisen, daß die Insassen geschlossener Räume die Luftverschlechterung, die durch ihren Aufenthalt allmählich entsteht, bekanntlich durch die Nase überhaupt nicht wahrzunehmen vermögen. Praktisch genommen war der Erfolg der Ozonisierung der, daß die Versuchsperson, anstatt durch die Nase überhaupt nicht auf die Verschlechterung der Luft hingewiesen zu werden, intensiven Ozongeruch erhielt und durch das Ozon schon nach 10 Minuten merklich belästigt (Brennen in den Augen), späterhin im Allgemeinbefinden wesentlich gestört (Müdigkeit) und noch später in der Atmung (Hustenreiz) behindert wurde. Außerdem haben Ozongeruch und der Geruch der verdorbenen Luft mehrere Stunden nebeneinander bestanden.

Versuch 2.

Genau dieselbe Versuchsanordnung wie im Versuch 1. Jedoch werden die Schieber des Rohrsystems während des Versuchs verschiedentlich verstellt; die Versuchspersonen werden aber durch den außen am Kasten angebrachten Vorhang verhindert zu sehen, welche Schieber bedient worden: sie hören nur, daß Schieberstellungen bewirkt werden. Ozonapparat und Ventilator arbeiten während des ganzen Versuchs. Außer den Messungen des ersten Versuchs wird noch der Blutdruck mittels des Apparates von Riva-Rocci bestimmt.

Versuchspersonen: 1. Dr. K. 2. Cand. med. Kl.

Beginn des Versuchs . . .	10^h 50′.
Ende " " . . .	1^h 10′.
Dauer " " . . .	2 Std. 20 Min.



	Luft			Dr. K.				Cand. med Kl.			
	Temper.	Prozent relative Feuchtigk.	Promille CO_2-Gehalt	Puls	Temperatur Mund	Temperatur Stirn	Blutdruck	Puls	Temperatur Mund	Temperatur Stirn	Blutdruck
10h 50′	21	70	—	88	36·8	33·8	102	64	36·7	34·5	106
11h 45′	23	70	3·75	76	36·7	33·7	98	64	36·6	34·6	102
12h 45′	23	70	2·9	—	—	—	—	—	—	—	—
1h 10′	23	70	—	80	36·4	33·6	103	64	36·8	34·5	108

10h 50′. K./Kl. Riechen Ozon.

11h 30′. K./Kl. Ozongeruch fort, Luftbewegung.

11h 50′. K./Kl. Ozongeruch.

12h 00′. K. Brennen in den Augen.

12h 25′. Ozongeruch fort.

Schieberstellungen:

10h 50′. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.

11h 25′. Alte Luft ab, neue ohne Ozon zu.

11h 50′. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.

12h 10′. Alte Luft ab, neue ohne Ozon zu.

Um 10h 50′ aufgehängtes Tetrapapier ist um 11h 05′ mäßig blau. Vorkehrungen, die Kastenluft nach dem Versuchsende durch die Nase feststellen zu können, wie beim Versuch 1. 2 Stunden nach Versuchsende Geruchprobe: Kein Ozon, leichter Geruch nach verdorbener Luft.

Durchgesaugte Luftmenge: 137 Liter.

Keine Gelbfärbung der n/KJ-Lösung, keine Blaufärbung durch Stärkezusatz.

Ergebnis der Luftozonisierung: Keine Luftverbesserung, geringe Belästigung der einen Versuchsperson (Brennen in den Augen). Der Geruch der verdorbenen Luft ist durch das Ozon nicht beseitigt worden. Die Ozonmenge ist unterhalb der quantitativen Bestimmbarkeit geblieben.

Versuch 5.

Anordnung wie im Versuch 2.

Versuchspersonen: 1. Dr. K. 2. Dr. H.

Beginn des Versuchs . . . 10h 35′ v.
Ende „ „ . . . 1h 10′ v.
Dauer „ „ . . . 2 Std. 35 Min.



	Luft			Dr. K.				Dr. H.			
	Temper.	Prozent relative Feuchtigk.	Promille CO_2-Gehalt	Puls	Temperatur Mund	Temperatur Stirn	Blutdruck	Puls	Temperatur Mund	Temperatur Stirn	Blutdruck
10^h 35′	21	76	—	88	36·7	34·5	—	64	36·9	34·7	—
11^h 00′	23	75	0·9	—	—	—	106	—	—	—	105
11^h 30′	24	80	1·2	78	36·7	34·5	—	70	36·8	34·9	—
11^h 50′	—	—	9·7	—	—	—	105	—	—	—	105
12^h 30′	24	70	—	76	36·7	34·4	—	64	37·0	34·8	—
12^h 55′	—	—	—	—	—	—	103	—	—	—	105

10^h 45′. Ozongeruch.

10^h 57′. Ozongeruch fort.

12^h 37′. Ozongeruch.

12^h 55′. K. Leichtes Brennen in den Augen.

1^h 10′. K. Brennen in den Augen.

Schieberstellungen:

10^h 45′. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.

10^h 55′. Alte Luft ab, frische Luft ohne Ozon zu.

11^h 37′. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.

12^h 47′. Kastenluft stagniert.

1 Stunde nach Versuchsende ergibt die Riechprobe: Kastenluft riecht nach „schlechter Luft“, daneben schwach nach Ozon. Am nächsten Morgen riecht sie muffig, nicht mehr nach Ozon.

Durchgesaugte Luftmenge: 180 Liter.

Kein freies Jod in der KJ-Lösung.

Auch in diesem Versuche hat also das Ozon den Geruch der schlechten Luft nicht zu verdrängen vermocht. Allerdings sind nur geringe Ozonmengen angewandt worden, aber gleichwohl sind dadurch bei der einen Versuchsperson schon Belästigungen (Brennen in den Augen) hervorgerufen, bei der anderen nicht.

Versuch 4.

Im Ozonapparat arbeiten statt der bisherigen zwei — jetzt vier Stäbe, mithin ist die in der Zeiteinheit gelieferte Ozonmenge größer.

Versuchsanordnung wie bisher.

Versuchspersonen: 1. Dr. K. 2. Cand. med. F.

Beginn des Versuchs . . . 10^h 45′ v.
Ende „ „ . . . 1^h 50′ v.
Dauer „ „ . . . 3 Std. 5 Min.

	Luft			K.				F.			
	Temper.	Prozent relative Feuchtigk.	Promille CO_2-Gehalt	Puls	Temperatur Mund	Temperatur Stirn	Blutdruck	Puls	Temperatur Mund	Temperatur Stirn	Blutdruck
10h 45′	22	78	—	88	36·8	34·4	—	80	36·9	34·0	—
10h 55′	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11h 15′	—	—	—	—	—	—	109	—	—	—	107
11h 55′	—	—	2·29	—	37·0	35·1	—	—	36·8	34·6	—
12h 10′	—	—	—	64	—	—	100	84	—	—	112
12h 25′	25	85	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12h 40′	—	—	5·36	—	—	—	—	—	—	—	—
1h 10′	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1h 15′	25	90	8·85	72	37·0	35·2	—	78	37·0	35·2	—
1h 30′	—	—	—	—	—	—	100	—	—	—	109

10h 47′. Ozongeruch.

10h 54′. K. Brennen in den Augen.

11h 17′. K. Ozongeruch fort.
Brennen in den Augen fort.

11h 20′. F. Brennen in den Augen fort.

12h 25′. K. Ozongeruch, Brennen in den Augen.
Kratzen im Halse.

1h 10′. K. Geruch von Ozon fort.
Brennen in den Augen schwächer.

1h 45′. K. Ozongeruch stark.
Brennen in den Augen nimmt zu.
Hustenreiz.

Schieberstellungen:

10h 47′. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.

11h 00′. Alte Luft zirkuliert.

12h 25′. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.

12h 45′. Alte Luft ab, frische ohne Ozon zu.

1h 45′. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.

Am Schluß des Versuchs wird die alte, gebrauchte Kastenluft noch 10 Minuten lang durch den Ozonapparat gedrückt. Riechproben: 3 Stunden später: Geruch nach schlechter Luft und nach Ozon, sehr widerwärtiger Mischgeruch; 5 Stunden später: Ozongeruch kaum wahrnehmbar, Geruch nach schlechter Luft fast unverändert stark. Am nächsten Morgen noch deutlicher Geruch nach schlechter Luft.

Durchgesaugte Luftmenge: 247 Liter.

Kein freies Jod in der KJ-Lösung.

Versuch 5.

Anordnung wie im Versuch 4.

Versuchspersonen: 1. Dr. Ko. 2. Cand. med. K.

Beginn des Versuchs . . . 10h 10′.
Ende „ „ . . . 2h 45′.
Dauer „ „ . . . 4 Std. 35 Min.



	Luft			K.				Dr. Ko.			
	Temper.	Prozent relative Feuchtigk.	Promille CO_2-Gehalt	Puls	Temperatur Mund	Temperatur Stirn	Blutdruck	Puls	Temperatur Mund	Temperatur Stirn	Blutdruck
10^h 10′	22	60	—	68	36·6	34·4	—	84	36·6	34·6	—
10^h 45′	—	—	2·7	—	—	—	115	—	—	—	107
11^h 20′	25	80	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11^h 25′	—	—	—	72	36·5	—	—	76	36·9	—	—
11^h 35′	—	—	6·5	—	—	34·4	110	—	—	34·8	104
12^h 15′	24	60	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12^h 25′	—	—	—	74	36·1	34·4	106	70	37·0	34·6	102
1^h 15′	25	85	17·4	72	36·4	34·4	117	76	37·1	34·8	98

10^h 15′. Ozongeruch.
10^h 29′. Ko. Brennen in den Augen.
11^h 07′. Ko. Brennen in den Augen nimmt zu, Kratzen im Halse.
11^h 27′. K. Ozongeruch, bisher wahrgenommen, jetzt verschwunden.
12^h 00′. Ko. Kratzen im Halse nimmt zu, Brennen in den Augen besteht fort.
K. Starker, unangenehmer Ozongeruch.
12^h 45′. Ko. Kratzen und Brennen nehmen rasch zu. Hustenreiz.
1^h 03′. K. Lästiger Ozongeruch, Brennen im Halse. Hustenreiz nimmt zu.

Schieberstellungen:
10^h 15′. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.
11^h 20′. Alte Luft ab, frische Luft zu, ohne Ozon.
12^h 00′. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.
12^h 55′. Alte Luft ab, frische, ohne Ozon zu.

Geruchproben wie bei Versuch 4.
Durchgesaugte Luftmenge: 296 Liter.
Die KJ-Lösung ist vielleicht etwas gelblich gefärbt, gibt mit Stärke eine sehr schwache Bläuung, die auf den ersten Tropfen n/1000 $Na_2S_2O_3$ verschwindet.

Auch aus diesen Versuchen geht hervor, daß es nicht gelingt, durch Ozon der Luft den Charakter des Verdorbenseins zu nehmen, ohne Belästigungen der Personen herbeizuführen. Die Empfindlichkeit der verschiedenen Individuen gegenüber Ozon ist nicht gleich. Die Reizung der Schleimhäute tritt eher ein, wenn die Luft trocken ist. Ozongeruch und der Geruch der verdorbenen Luft bestehen nebeneinander.

Versuch 6.

Im Ozonapparat arbeiten 6 Elektrodenpaare.
Versuchsanordnung wie bisher.
Versuchpersonen: 1. Dr. K. 2. Cand. med. W.



Beginn des Versuchs . . . 11h 00′ v.
Ende " " . . . 1h 50′ v.
Dauer " " . . . 2 Std. 50 Min.

	Luft			W.				K.			
	Temper.	Prozent relative Feuchtigk.	Promille CO_2-Gehalt	Puls	Temperatur Mund	Temperatur Stirn	Blutdruck	Puls	Temperatur Mund	Temperatur Stirn	Blutdruck
11h 00′	22	66	—	60	36·4	—	—	72	37·1	—	—
11h 30′	—	—	2·9	—	—	33·8	—	—	—	34·4	—
11h 40′	—	—	—	—	—	—	98	—	—	—	100
12h 20′	24	68	—	58	36·4	33·7	—	72	36·8	34·2	—
12h 30′	—	—	4·75	—	—	—	103	—	—	—	95
1h 00′	24	67	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1h 05′	—	—	—	56	36·1	34·2	—	60	36·7	34·6	—
1h 30′	—	—	5·27	—	—	—	104	—	—	—	104

			Schieberstellungen:
11h 05′.	K. W.	Ozongeruch. K. Brennen in den Augen, Rauhigkeitsgefühl im Halse. Tetrapapier tiefblau nach 3 Minuten.	11h 05′ Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.
11h 35′.	K.	Müdigkeitsgefühl. Hustenreiz. Ozongeruch besteht fort.	11h 30′. Frische Luft zu, alte Luft ab, kein Ozon.
	W.	Ozongeruch fort.	
12h 35′.	K. W.	Ozongeruch.	12h 35′. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.
1h 00′.	K.	Brennen in den Augen besteht fort, Brennen und Kratzen im Halse.	
1h 10′.	K.	Bei tiefem Atmen Kratzen hinterm Brustbein. Hustenreiz.	1h 30′. Alte Luft zirkuliert.
1h 40′.	K. W.	Ozongeruch, Hustenreiz.	1h 40′. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.
	W.	Stechen in der Lunge.	

Nach Schluß des Versuches haben beide Personen Hustenreiz, besonders bei tiefem Atmen. Bei K. steigert sich das im Laufe des Tages zu dem Gefühl des Wundseins hinter dem Sternum, das bis über den folgenden Tag anhält; an diesem Tage beträchtliche Heiserkeit, etwas schleimiger Auswurf. Am 3. Tage noch leichtes Gefühl von Rauhsein beim Sprechen.

Die Riechproben ergeben wiederum das gleiche Ergebnis: Ozon und Geruch verdorbener Luft bestehen nebeneinander; und der länger lebende Geruch ist nicht der des Ozons, sondern der der verdorbenen Luft. Die



in diesem Versuche vorhandene, verhältnismäßig trockene Luft hat die reizende Wirkung des Ozons auf Schleimhäute stärker zur Wirkung kommen lassen.

Durchgesaugte Luftmenge: 198 Liter.

Darin Ozon: 0·0008 grm pro Kubikmeter.

Versuch 7.

Anordnung wie Versuch 6.

Versuchspersonen: 1. Dr. K. 2. Cand. med. Kl.

Beginn des Versuchs . . . 10h 40′ v.
Ende " " . . . 1h 10′ v.
Dauer " " . . . 2 Std. 30 Min.

	Luft			Kl.				K.			
	Temper.	Prozent relative Feuchtigk.	Promille CO_2-Gehalt	Puls	Temperatur Blut	Temperatur Stirn	Blutdruck	Puls	Temperatur Blut	Temperatur Stirn	Blutdruck
10h 45′	21	80	—	64	37·0	33·9	120	72	36·7	34·3	108
11h 45′	24	85	—	68	36·9	34·3	—	72	36·7	34·7	108
12h 00′	—	100	—	—	—	—	138	—	—	—	—
12h 45′	30	80	—	76	37·0	35·3	130	76	37·0	36·0	107

10h 45′. K., Kl. Ozongeruch.

10h 47′. K., Kl. Brennen in den Augen.
Tetrapapier schnell blau.

10h 50′. Kl. Hustenreiz.

11h 02′. K., Kl. Ozongeruch, geringer Hustenreiz, Augenbrennen besteht fort.

11h 25′. Kl. Ozongeruch verschwunden.
K. " noch vorhanden.

11h 35′. K. Ozongeruch fort.
Tetrapapier in 3 Min. schwach blau.

11h 55′. K., Kl. Sehr deutlicher Ozongeruch, Augenbrennen verstärkt, beträchtlicher Hustenreiz.
Tetrapapier wird in 1 Minute kräftig blau.

12h 13′. Es wird Dampf eingeleitet.

12h 15′. K., Kl. Ozongeruch sehr viel schwächer, Augenbrennen läßt schnell nach, kaum Hustenreiz.

12h 20′. Tetrapapier sofort blau.

12h 25′. Dampf ab.

Schieberstellungen:

10h 45′. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.

11h 00′. Alte Luft ab, frische zu, kein Ozon.

11h 53′. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.



			Schieberstellungen:
12h 30′.	K. Kl.	Ozongeruch wieder deutlich, Brennen in den Augen und Hustenreiz nehmen zu.	
12h 40′.	K. Kl.	Die Ozonbelästigungen werden schwächer.	12h 35′. Alte Luft ab, frische ohne Ozon zu.
12h 55′.	K. Kl.	Die Ozonbelästigungen nehmen zu.	12h 55′. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.
	Tetrapapier schnell blau.		

Beide Personen haben mehrere Stunden nach dem Versuche noch Kratzen im Halse. Die Riechprobe ergibt: 3 Stunden nach Versuchsschluß riecht die Kastenluft nach Ozon und nach verdorbener Luft; 6 Stunden später sind beide Gerüche auch noch nebeneinander vorhanden, aber der Ozongeruch ist verhältnismäßig schwächer.

Durchgesaugte Luftmenge: 139 Liter.

Darin Ozon: 0·00006 ^{grm} = 0·000431 ^{grm} pro Kubikmeter.

Das Ergebnis der Versuche 4, 5, 6, 7 lautet demgemäß: Die Ozonisierung hat während ihrer Vornahme keinerlei Luftverbesserung bewirkt; wohl aber sind die Versuchspersonen durch das Ozon zum Teil nicht unwesentlich in ihrem Wohlbefinden gestört worden. Wo keine Störung bemerkt wurde, bestand der Erfolg der Ozonisierung darin, die Raumluft mit Ozongeruch anzufüllen, den keine der bisher untersuchten Versuchspersonen für angenehm erklärt hat.

Bemerkenswert ist die Beziehung zwischen Luftfeuchtigkeit einerseits und Ertragbarkeit und Riechbarkeit des Ozons andererseits. Bei hoher Luftfeuchtigkeit wird die Gegenwart des Ozons viel schwächer empfunden; man riecht es schwächer, und ebenso machen sich die Belästigungen weniger bemerkbar, ja, sie gehen durch Luftanfeuchtung sogar ziemlich schnell zurück; dabei ist aber die Luft reich an Ozon, wie die rasche Bläuung von Tetrapapier ergibt.[1] Auch der folgende Versuch mit feuchter Ozonluft beweist das.

Versuch 8.

Anordnung wie bisher.

Versuchspersonen: 1. Dr. K. 2. Oberprimaner F.

			Schieberstellungen:
10h 30′.	K.	Ozongeruch deutlich.	10h 30′. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.
	F.	„ sehr stark, die ersten Atemzüge sind angenehm, erfrischend, nach kurzer Zeit wird der Geruch unangenehm.	

[1] Die Tetrapapierstreifen sind in allen Versuchen gleich behandelt worden, nämlich dauernd durch destilliertes Wasser naß — nicht nur feucht — gehalten worden.



Zeit			Schieberstellungen:
$10^h\ 55'$.	K. F.	Ozongeruch wird schwächer.	$10^h\ 50'$. Alte Luft ab, frische zu.
$11^h\ 30'$.	K. F.	Ozongeruch stark, Brennen in den Augen, Hustenreiz.	$11^h\ 30'$. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.
$11^h\ 40'$.		Dampf eingelassen.	
$11^h\ 50'$.	K.	Ozongeruch schwach, keine Belästigung.	
	F.	Ozongeruch schwach, noch Augenbrennen, aber schwach.	
$12^h\ 45'$.		Die Kastenluft ist seit 40 Min. mit Feuchtigkeit gesättigt.	
	F.	Ozongeruch sehr schwach.	
	K.	„ schwach.	
		Beide Versuchspersonen empfinden keine Belästigung.	
		Tetrapapier fast sofort blau.	

Durchgesaugte Luftmenge: 110 Liter.
Darin Ozon: $0{\cdot}00012^{grm} = 0{\cdot}00108^{grm}$ pro Kubikmeter.
Riechprobe: Ozongeruch und verdorbene Luft werden nebeneinander wahrgenommen, doch ist der Ozongeruch stärker; 4 Stunden nach dem Versuch ist der Geruch nach Ozon fast verschwunden, während derjenige der verdorbenen Luft stärker hervortritt.

Die Ozonisierung hat also während des Versuchs wieder die Parfümierung der Luft, späterhin Belästigungen der Versuchspersonen bewirkt, aber keinerlei Luftverbesserung. Von den Gerüchen des Ozons und der verdorbenen Luft ist der letztere der langlebigste gewesen. Luftanfeuchtung verhindert Belästigungen durch Ozon selbst bei so großen Mengen des Gases, daß Tetrapapier beinahe plötzlich gebläut wird; bei trockener Luft würden solche Ozonmengen sehr schnell starke Belästigungen hervorrufen. Auch nimmt der Geruchsnerv das Ozon in feuchter Luft nur schwach wahr.

Versuch 9.

Anordnung wie bisher.
Versuchspersonen: 1. Dr. K. 2. Dr. H.

Zeit			Schieberstellungen:
$11^h\ 00'$.	K.	Brennen in den Augen.	$11^h\ 00'$. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.
	K. H.	Ozongeruch.	
		Feuchtigkeit 70 Prozent.	
$11^h\ 35'$.	K.	Brennen in den Augen. Schwere der Augenlider.	
	H.	Brennen in den Augen.	
$11^h\ 40'$.		Feuchtigkeit 80 Prozent.	$11^h\ 40'$. Alte Luft zirkuliert, ohne Ozon.
$12^h\ 05'$.	K. H.	Augenbrennen, stark Hustenreiz.	$12^h\ 05'$. Alte Luft zirkuliert, wird ozonisiert.
		Dampf eingelassen.	

12h 15′. An den Scheiben rinnt das Wasser herunter.

K. } H. } nehmen Ozongeruch kaum wahr.

Brennen in den Augen läßt bei K. fast völlig, bei H. wenig nach, Hustenreiz besteht fort.

Tetrapapier wird sehr schnell tiefblau.

12h 35′. Ende des Versuchs.

Versuchsdauer: 1 Std. 35 Min.

Durchgesaugte Luftmenge: 78 Liter.
Darin Ozon: 0·06 mg = 0·66 mg pro Kubikmeter.

Riechprobe: Die Kastenluft riecht sogleich nach dem Versuch stark nach Ozon, schwach nach verdorbener Luft; 3 Stunden später ist der Ozongeruch verschwunden, derjenige der verdorbenen Luft deutlicher geworden.

Die Ozonisierung hat wiederum eine Luftverbesserung nicht bewirkt; dagegen lebhafte Schleimhautreizung bei beiden Versuchspersonen. Bei der einen hat starke Luftanfeuchtung das durch Ozon hervorgerufene Brennen an den Augen wesentlich gemildert, bei der anderen weniger, während der Hustenreiz in diesem Versuche durch die Luftanfeuchtung nicht merklich beeinflußt worden ist, mutmaßlich deshalb nicht, weil die Reizung des Epithels bereits zu stark geworden war, als daß sie so schnell wieder beseitigt werden konnte.

Versuch 10.

Versuchspersonen: 1. Dr. K. 2. Cand. med L.

Versuchsanordnung wie bisher; jedoch wird die Luft durch Chlorkalzium getrocknet, und der Ozonapparat arbeitet mit 2 Elektroden.

Beginn des Versuchs . . . 10h 15′.
Ende „ „ . . . 10h 55′.
Dauer „ „ . . . 40 Minuten.

Temp.	Feuchtigk. in Proz.			Schieberstellung:
18·0	60	10h 15′.	K. Starker Ozongeruch. L. „ „	Alte Luft zirkuliert und wird ozonisiert.
19·0	60	10h 20′.	K. Brennen in den Augen. Kratzen im Halse.	
19·0	58	10h 28′.	L. Desgl.	
19·0	55	10h 30′.	K. Hustenreiz.	
19·5	55	10h 35′.	L. Desgl.	
20·5	55	10h 50′.	K. u. L. Hustenreiz wird sehr stark; ebenso das Kratzen und Brennen im Halse.	
20·5	55	10h 55′.	K. Hustenreiz unerträglich. Versuch abgebrochen.	



Nach dem Versuche bei beiden Versuchspersonen quälender Hustenreiz, der bei K. etwa 3 Stunden, bei L. etwa 2 Stunden anhält; bis zum nächsten Morgen Trockenheitsgefühl im Rachen und in der Luftröhre, sowie hinter dem Sternum. Das Brennen in den Augen verliert sich nach etwa 2 Stunden.

Abscheidung von Jod ist durch die 48 Liter durchgesaugter Luft nicht erfolgt.

Ein zweiter Versuch verlief ebenso.

Die Riechproben ergaben den üblichen Befund; nur war der Geruch der verdorbenen Luft nach 2 Stunden nicht mehr deutlich; die kurze Versuchsdauer hat die nicht näher bekannten Riechstoffe nur in geringer Menge angehäuft.

Trockene Luft läßt demnach die Belästigungen durch Ozon stärker in die Erscheinung treten als feuchte, wie auch die Riechbarkeit des Ozons in trockener Luft wesentlich erhöht ist. Das ist praktisch von Belang; denn wenn Ozon angewandt wird, handelt es sich in der Regel um Luft, die durch den Aufenthalt vieler Menschen feucht geworden ist, ein Umstand, der später noch ausführlicher gewertet werden wird.

Versuch 11.

Anordnung wie in Versuch 10; es wird aber der Versuchskasten stark geheizt.

Versuchspersonen: 1. Dr. K. 2. Dr. H.

Beginn des Versuchs . . .	11 h 00′.
Ende „ „ . . .	11 h 45′.
Dauer „ „ . . .	45 Minuten.

Temp.	Feuchtigk. in Proz.		Schieberstellung:
20·0	55	11 h 00′. K. Kräftiger Ozongeruch. H. Desgl.	Alte Luft zirkuliert und wird ozonisiert.
21·0	55	11 h 03′. K. Kratzen im Halse, Brennen in den Augen.	
22·0	58	11 h 06′. H. Brennen in den Augen.	
22·5	60	11 h 10′. K. Hustenreiz.	
22·5	60	11 h 14′. H. Desgl.	
24·0	62	11 h 28′. K. Starker Hustenreiz, Augenlider werden schwer.	
25·5	62	11 h 34′. H. Gefühl von Wundsein hinter dem Brustbein, starker Hustenreiz.	
29·0	66	11 h 45′. Beide Versuchspersonen: quälender, nicht unterdrückbarer Hustenreiz. Versuch abgebrochen.	

Beide Versuchspersonen haben mehrere Stunden nach dem Versuche noch lästigen Hustenreiz, der sich erst gegen Abend völlig verliert, wobei das Gefühl des Wundseins hinter dem Sternum sehr deutlich wird. Am nächsten Tage bei K. Rauhigkeit der Stimme, bei L. Gefühl von Rauhsein im Halse. Das Gefühl der entzündeten Augen verliert sich bis zum Abend des Versuchstages.

Riechproben: Gleich nach dem Versuch fast nur sehr deutlicher Ozongeruch, daneben ganz schwach der Geruch der verdorbenen Luft; 3 Stunden später ist der Ozongeruch fast verschwunden, derjenige der verdorbenen Luft deutlicher geworden.

Durchgesaugte Luftmenge: 56 Liter.

Jod nicht ausgeschieden.

Drei weitere Versuche lieferten das gleiche Ergebnis.

Warme Luft allein erhöht demnach die Riechbarkeit des Ozons nicht, noch läßt sie die reizende Wirkung deutlicher hervortreten; vielmehr ist es nur die Feuchtigkeit, welche darauf Einfluß hat.

Es sollte nun noch festgestellt werden, welche Ozonmengen vom Menschen ohne tiefergreifende Schädigungen ertragen werden können. Um auch die Ozonwirkung länger auszuhalten und durch den Reizhusten nicht zum vorzeitigen Abbruch des Versuchs gezwungen zu werden, wurde der erste Versuch mit maximal angefeuchteter Luft ausgeführt.

Versuch 12.

Die alte Luft zirkuliert dauernd und wird durch drei Elektroden ozonisiert. Die Dampfzufuhr wird bereits vor dem Beginn des Versuchs angestellt.

Versuchsperson: Dr. K.

Beginn des Versuchs . . . 9^h 30′.
Ende „ „ . . . 11^h 15′.
Dauer „ „ . . . 1 Std. 45 Min.

9^h 30′. Kräftiger Ozongeruch.

9^h 50′. Leichtes Kratzen im Halse.

10^h 30′. Leichter Hustenreiz, Gefühl von Müdigkeit und Dumpfheit im Kopf.

11^h 00′. Starke Müdigkeit, leichtes Brennen in den Augen.

11^h 00′. Abgeschlagensein, Schläfrigkeit, die mit Mühe bekämpft wird. Hustenreiz.

11^h 15′. Große Müdigkeit, Unfähigkeit zur Konzentration. Abbruch des Versuchs.

Nach dem Versuche 3stündiger fester Schlaf. Danach große Gliederschwere, starke Kopfschmerzen. Geistige Arbeit kaum möglich. Mäßiger Hustenreiz; Gefühl von Wundsein hinter dem Brustbein. In der Nacht fester Schlaf. Am anderen Morgen rauhe Stimme, mäßiges Abgeschlagensein.



Durchgesaugte Luftmenge: 141 Liter.

Darin Ozon: 0·31 mg, im Raummeter = 2·17 mg.

Durch mehrfache Versuche, die zu anderen Zwecken unternommen worden waren, war festgestellt, daß die Versuchsperson durch die gleichen Temperatur- und Luftfeuchtigkeitsbedingungen, wie sie in diesem Versuche bestanden hatten, in keiner Weise beeinflußt wurde; die beträchtlichen Beeinträchtigungen des Wohlbefindens lassen sich daher nur durch die Wirkung des Ozons erklären.

Versuch 13.

Anordnung wie im Versuch 12; jedoch wird die Luft nicht angefeuchtet, und statt dreier arbeiten acht Elektroden.

Versuchspersonen: 1. Dr. Ko. 2. Prof. Ki.

10h 35'. Ko. Brennen in den Augen.
10h 45'. Ko. Trockenheitsgefühl in der Nase.
10h 50'. Ki. Gefühl von Brustbeklemmung.
11h 00'. Ko. Stechen hinter dem Brustbein.
11h 10'. Ki. u. Ko. Flache Atmung, um den stärker werdenden Hustenreiz zu unterdrücken.
Ki. Augenzucken.
11h 15'. Ko. Starker Hustenreiz.
11h 20'. Ki. Vermehrter Speichelfluß.
11h 22'. Ko. Zunehmende Müdigkeit.
11h 25'. Ko. Schweißausbruch; verläßt den Versuchskasten. Draußen äußerst starker Reizhusten. Atmung nur ganz flach möglich. Große Schläfrigkeit. 2stündiger Schlaf, anfangs von Hustenanfällen unterbrochen. 2 Uhr: Tiefere Atmung wieder möglich. 5 Uhr: Noch starkes Müdigkeitsgefühl. Bei tiefer Atmung noch Hustenreiz. Am nächsten Tage Heiserkeit, ziemlich viel schleimiger Auswurf.
11h 33'. Ki. Mäßiger Hustenreiz.
11h 38'. Zunehmende Müdigkeit, starker Hustenreiz, Übelkeit. Abbruch des Versuchs.

Um 11h 45' noch Krankheitsgefühl.

Um 12h 00' Wohlbefinden, bei tiefem Atmen noch Hustenreiz.

Durchgesaugte Luftmenge: 50 Liter.

Darin Ozon: 0·336 mg, im Raummeter demnach Ozon 6·72 mg.

Als wesentlichste Tatsache ergibt sich aus diesen Versuchen, die nicht weiter ausgedehnt worden sind, daß die Wirkungen des Ozons auf Menschen dieselben sind, wie wir sie bereits bei Tieren kennen gelernt haben: Müdigkeit, Schlafsucht. Nur treten die Reizungen der Luftwege beim Menschen mehr in die Erscheinung. Ferner ergibt sich, daß die individuellen Empfindlichkeiten gegen Ozon recht verschieden sein können, und endlich, daß zum Auslösen von Krankheitserscheinungen durchaus nicht so sehr viel höhere Ozonmengen nötig sind, als in der Lüftung an-



gewendet werden. Am Zirkulationssystem oder an der Körperwärme sind Veränderungen durch Ozon nicht beobachtet.

Vielfach sind dann noch Versuche angestellt worden, mit möglichst geringen Ozonmengen etwaige Luftverbesserungen hervorzurufen; derart, daß eine als schlecht empfundene Luft möglichst schwach ozonisiert wurde. Es handelte sich um den 390 cbm großen Experimentierraum und die sich daran anschließende, 400 cbm große Demonstrationsgalerie. Nach der Vorlesung besichtigen die Hörer der Vorlesung die in beiden Räumen aufgestellten mikroskopischen Präparate, und dabei strömt dann die Luft des Hörsals in die Galerie und den Experimentierraum über und erteilt der Luft den eigentümlichen Charakter, wie er sich nur durch die Gegenwart von Menschen erzeugen läßt. Ferner sind die Fenster des Experimentierraumes absichtlich häufig mehrere Tage nicht geöffnet worden. Die Luft bekam dann eine recht markante Beschaffenheit: sie wirkte „unfrisch" und war mit undefinierbarem, aber immer gleichem Geruch durchsetzt. Wenn das Ozon eine Luftverbesserung in Gestalt einer Luftauffrischung ohne irgendwelche Frischluftzufuhr leisten kann, dann mußte es das hier an den Tag legen. So wurde denn der Ozonapparat nebst kräftig arbeitendem Ventilator nur so lange in Gang gesetzt, bis die gesamte Raumluft schwach, aber deutlich nach Ozon roch. Das Ergebnis dieser Versuche war immer das gleiche: solange das Ozon für die Nase bemerkbar war, waren die anderen Gerüche gar nicht, oder undeutlich zu spüren; oder es ergab sich, besonders beim Zurückgehen des Ozongeruchs, ein nicht näher definierbarer, vermutlich ein Mischgeruch darstellender, neuer Geruch. Ozonisierte man stark, blieb auch der Ozongeruch längere Zeit der stärkere, ozonisierte man schwächer, setzten sich die alten Gerüche schneller wieder durch; und wenn das Ozon nicht mehr wahrnehmbar war, stellte sich mit vollkommener Regelmäßigkeit die alte Luftbeschaffenheit wieder her. Auch konnte keinerlei Luftverbesserung nach irgend einer Richtung festgestellt werden, solange das Ozon riechbar war.

Die Riechbarkeit des Ozons ist sehr groß; das wird jeder festellen, der sich mit Ozon einige Zeit beschäftigt. Wohl bestehen bemerkenswerte individuelle Unterschiede in der Wahrnehmungsfähigkeit von Ozon, aber die Nase erkennt den markanten Ozongeruch unendlich viel früher, als man das Gas chemisch nachweisen kann; gerade in dieser intensiven Wirkung auf den Geruchsnerven liegt die Eigentümlichkeit des Ozons.

Einige Versuche habe ich auch mit dem kleinen, wohl für den Zimmergebrauch bestimmten Ozonapparat der Allgemeinen Elektrizitäts-Gesellschaft angestellt, bei dem ein Luftstrom an einer leuchtenden Nernstlampe vorbeigeführt und dadurch ozonisiert wird. Die Ozonausbeute ist sehr gering. So hat der Apparat in $17^1/_2$ Stunden in dem gasdicht ver-



schlossenen Versuchskasten 0·0124 ^{grm} in einem Versuche geliefert. Beim Betreten des Versuchskastens nach dieser Zeit ist der muffige Geruch, der vor dem Versuche darin herrschte, nicht verschwunden; daneben besteht schwacher Ozongeruch und ein neuer Geruch, etwas brenzlig. Die Zugabe des Rasselgeräusches des Motors dürfte ferner der Verbreitung des Apparates nicht günstig sein.

Was geht aus den bisherigen Untersuchungen über Luftozonisierung hervor?

Die geringen Mengen Ozon, welche in der Atmosphäre vorkommen, haben klimatisch wohl keinerlei Bedeutung. Ozon findet sich in minimalen Mengen überall vor, nur nicht dort, wo die Luft sehr stark verunreinigt ist, und man könnte demnach das Ozon immerhin als Gradmesser der Luftreinheit benutzen, ohne daß es dazu bisher in ausgesprochener Weise Anwendung gefunden hätte. Dem künstlich der Luft beigemischten Ozon wird nachgerühmt,

1. daß es desinfizierend wirkt,
2. daß es luftreinigend und luftverbessernd wirkt.

Die desinfizierende Wirkung des Ozons in der Lüftung ist auch nicht angedeutet vorhanden; vielmehr hat das Ozon auf trockene Bakterien — und nur die kommen in der Lüftung in Frage — überhaupt keine desinfizierende Wirkung, es sei denn, daß man ungeheuerliche Dosen anwendete, und das ist weder gesundheitlich erlaubt, noch technisch möglich.

Die luftreinigende und luftverbessernde Wirkung kann darin bestehen, daß das Ozon die lästigen Geruch- und Schwebestoffe der Luft verbrennt oder doch wenigstens die Geruchstoffe unwahrnehmbar macht, sie überdeckt. Da es trockene Bakterien nicht einmal abzutöten vermag, kann mit allergrößter Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß es toten organischen Staub auch nicht oxydiert. Einzelne Geruchstoffe können nach Kisskalt verbrannt werden. Aber dazu gehören wieder große Ozonmengen, und es ist nicht wahrscheinlich, daß die kleinen, in der Lüftung benutzten Ozonmengen die oxydierbaren Riechstoffe zerlegen. Außerdem spielen gerade die ganz vereinzelten, durch Ozon angegriffenen Stoffe bei der Luftverschlechterung kaum eine Rolle. Diejenigen Geruchstoffe aber, die dabei nötig sind, werden durch Ozon höchstwahrscheinlich nicht zerstört. Folglich bleibt von den Leistungen des Ozons nur die eine übrig, vermöge seines intensiven Eigengeruches die anderen Riechstoffe unwirksam, unriechbar zu machen. Man hat dabei von Desodorierung gesprochen. Wenn man Desodorierung mit einem deutschen Worte ausdrücken will, müßte man es doch wohl mit Geruchsbeseitigung übersetzen. Das leistet aber das Ozon gerade nicht. Sondern es macht



einen oder mehrere gemeinsam wirkende Geruchstoffe zwar funktionslos, aber nur dadurch, daß es statt deren sich selber in die Wahrnehmung drängt; es beseitigt keine Gerüche in wirklichem Sinne, sondern läßt nur einen anderen, eben sich selbst, zur Wirkung kommen, statt der vorläufig außer Funktion gesetzten anderen Geruchstoffe. Das Ozon hat in der Lüftung nach alledem mit größter Wahrscheinlichkeit lediglich eine parfümierende Wirkung.

Diese parfümierende Wirkung erstreckt sich aber keineswegs wahllos auf jede, mit irgend welchen Gerüchen behaftete Raumluft. Wie aus den Versuchen von Schwartz, Kisskalt und den meinen hervorgeht, können Gerüche mannigfacher Art neben Ozon sehr wohl bestehen; der eine Geruch läßt sich vom Ozon leicht überdecken, der andere nicht oder doch erst durch größere Mengen. Des öfteren treten bei der Mischung von Ozon mit anderen Gerüchen widerwärtige Mischgerüche auf, so daß in solchen Fällen die Ozonisierung durchaus keine Luftverbesserung zur Folge hat. Schon aus diesem Grunde ist es verfehlt, grundsätzlich irgend welchen Gerüchen mit Ozon zu Leibe gehen zu wollen; vielmehr muß erst einmal festgestellt werden, ob der zu überdeckende Geruch durch angemessene Mengen Ozon auch tatsächlich überdeckt wird, und daß dabei nicht etwa ein unangenehmer Mischgeruch entsteht.

Nun ist zuzugeben, daß eine Parfümierung der Luft keineswegs unter allen Umständen hygienisch unzulässig sei. Im Gegenteil: wenn die Luft eines Raumes auf keine andere Weise von durch den Geruch belästigenden und dadurch vielleicht die Atmung alterierenden Gerüchen befreit werden kann, ist eine Parfümierung vollkommen berechtigt. Nur muß sie einmal unschädlich sein, und zweitens auch tatsächlich für die weitaus überwiegende Zahl der Besucher eines Raumes eine Luftverbesserung hinsichtlich des Geruches bedingen. Beide Forderungen treffen für das Ozon aber nicht ohne Einschränkungen zu. Nach meinen Erfahrungen ist der Ozongeruch vielen Leuten ausgesprochen unangenehm, und wenn er von ihnen gleichwohl hingenommen wird, so geschieht es, wie Kisskalt mit Recht hervorhebt, weil sie glauben, mit dem Ozon etwas Gesundes einzuatmen. Es handelt sich also hier um eine Suggestionswirkung. Aber abgesehen von dem unangenehmen Geruch hat auch das Ozon ausgesprochen schädliche Wirkung. Es muß betont werden: Ozon ist ein giftiges Gas. Wenn auch in der Lüftung die Ozonmengen, die man gewöhnlich gebraucht, unterhalb einer heftigeren Giftwirkung bleiben, so treten dabei doch immerhin schon Störungen in Form von Schleimhautreizungen auf. Die Empfindlichkeit der einzelnen Individuen gegen Ozon ist sehr verschieden und bei manchen nicht unbeträchtlich.



Die höchstzulässige Ozonkonzentration ist mit 0·5 mg pro Raummeter höchstwahrscheinlich schon merklich zu stark bemessen. — Es war mir besonders interessant, nach Abschluß der Versuche mehrere Berliner Ozonanlagen unter der liebenswürdigen Führung des Hrn. Ingenieur von Kupffer von der Firma Siemens & Halske kennen zu lernen. Eine Anlage arbeitete seit längerer Zeit in einer Großbank; eine Anfrage an die Benutzer des Raumes hinsichtlich etwaiger Belästigungen durch Ozon wurden mit nein beantwortet; ich selbst empfand in dem Raume sehr bald Brennen in den Augen neben dem deutlichen Ozongeruch und würde einen Raum ohne Ozonisierung unbedingt diesem ozonisierten Raum vorgezogen haben. Eine zweite Anlage arbeitete in einer großen Heringshandlung; als Erfolg der Ozonisierung wurde hier genannt, daß die Schimmelbildung in den Lagerräumen verschwunden sei. In diesen Räumen vermochte ich Ozongeruch neben dem intensiven Heringsgeruch nicht zu riechen, empfand aber bald Brennen in den Augen. Eine dritte Anlage arbeitet in der Darmreinigungsanstalt des Berliner Schlachthofes. Hier empfand ich den sehr kräftigen Gestank des Darminhaltes zugleich mit Ozongeruch und daneben die eben genannten Ozonbeschwerden. Dieser Anlage wurde als besonderer Erfolg von authentischer Stelle nachgerühmt, daß die Klagen der Anlieger über Belästigungen durch den Gestank aufgehört hatten. Eine vierte Anlage befand sich in der Kühlhalle des Potsdamer Schlachthofes. Es wurde recht kräftig ozonisiert als ich den Raum betrat, so daß ich sogleich neben Augenbrennen Kratzen im Halse verspürte. Der Hauptenfolg der Ozonisierung bestand hier darin, daß die Schimmelbildung auf dem Fleische unterdrückt wurde; die Temperatur des Raumes war + 3° gehalten.

In diesen letzten drei technischen Betrieben wurde verhältnismäßig stark ozonisiert. Wie es scheint, bieten sich der Ozonisierung in Nahrungsmittelbetrieben bedeutende Perspektiven. Man darf aber nicht vergessen, daß an die Lüftung bei technischen Betrieben vollkommen andere Maßstäbe angelegt werden als an die Ventilation von Versammlungsräumen. Es sei nur an die sogen. Staubgewerbe erinnert, bei denen man notgedrungen die Forderungen an die Luftbeschaffenheit auf ein bescheidenes Mindestmaß herabsetzt. Die Erfahrungen über Luftozonisierung in technischen Betrieben sind daher kaum bei der Beurteilung der Ozonisierung von Versammlungsräumen verwertbar; und nur um die handelt es sich bei den vorliegenden Untersuchungen. Auf Anfrage erfuhr ich, daß anfangs vereinzelt zu stark ozonisiert worden sei, so daß die Arbeiter sich beklagten; doch wird jetzt längst durch Übung der richtige Ozonisierungsgrad getroffen. Alle drei Anlagen arbeiten zur Zufriedenheit der Benutzer.



Aber wenn man bei der Luftozonisierung auch stets für alle Rauminsassen unterhalb der Dosis bliebe, bei der hier und da Schleimhautreizungen auftreten, so würde doch die Frage entstehen: wie stark soll man ozonisieren, d. h. also parfümieren? Bei keiner Sinnesempfindung sind ja die Empfindlichkeiten und auch die Verwertungen und Deutungen so verschieden, wie gerade bei Geruchsempfindungen. Die von der Technik angegebenen Konzentrationen lagen zwischen 0·5 und 0·05 ^{mg} pro Raummeter Luft. Da nun nach Lage der Dinge eine quantitative Bestimmung des Ozons in der Praxis ausgeschlossen ist, so bleibt nur übrig, nach der Nase als Meßinstrument zu urteilen. Es ist nun nachgewiesen worden, daß bei feuchterer Luft die Riechbarkeit des Ozons abnimmt, wenigstens bei etwas höheren Konzentrationen als gewöhnlich benutzt werden. Ob bei diesen geringen Mengen das Gleiche beobachtet werden kann, steht dahin, ist aber nicht unwahrscheinlich. Aber auch, wenn dem nicht so ist, wird doch die Stärke der Ozonisierung nicht immer leicht zu treffen sein. So habe ich in einem älteren Berliner Theater, in dem die Luft vor der Vorstellung ozonisiert wird, erlebt, daß die Leute beim Betreten des Raumes sich bei den Saaldienern beschwerten, die Luft röche nach Gas — gewiß kein hygienisch wünschenswerter Erfolg der Ozonisierung; in Wirklichkeit roch die Luft deutlich, wenn auch schwach, nach Ozon. Mit der Stärke der Ozonisierung wird man es daher nicht leicht allen Leuten recht machen können. Handelt es sich um kräftige Gerüche, braucht man auch viel Ozon, um sie zu überdecken und kann damit Belästigungen hervorrufen. Handelt es sich um schwache Gerüche, ist es sehr fraglich, ob es sich empfiehlt, Ozon anzuwenden. Denn einen Raum ozonisieren, heißt doch annehmen, daß die Mehrzahl der Leute in dem Raume lieber den Ozongeruch haben wollen als denjenigen, der dem Raume sonst eigen ist, und ob man diese Frage bejahen kann, erscheint mir nicht ohne weiteres angängig. Man muß auch bedenken, daß an viele, an sich zwar nicht angenehme, aber doch durchaus erträgliche Geruchsempfindungen eine feste Gewöhnung erfolgt ist, wodurch sie wesentlich an Bedeutung verlieren.

Es ist weiterhin die Frage zu beantworten, ob es möglich ist, daß das Ozon in nicht mehr riechbaren Dosen gleichwohl noch eine erfrischende, luftverbessernde Eigenschaft besitzt. Darauf läßt sich auf Grund der Experimente nur sagen, daß das sich nicht hat beweisen lassen; wenn das Ozon nicht mehr gerochen wurde, war keinerlei Anhalt mehr vorhanden, daß es vorher dagewesen war.

Als Nachteil ist der Luftozonisierung unzweifelhaft anzurechnen, daß sie die Beurteilung der Luft durch die Nase als den weitaus besten Indikator für schlechte Luft stört oder unmöglich macht. Hier sei auch



nochmals daran erinnert, daß Menschen, die in einem Raume längere Zeit verweilend, die Luft allmählich verschlechtern, von dieser allmählichen Verschlechterung durch ihre Nase gar nichts wahrnehmen. Man empfindet das Verdorbensein der Luft bekanntlich nur beim Betreten des Raumes, und schon nach wenigen Atemzügen merkt man nichts mehr davon. Was man dann noch und dauernd an der verdorbenen Luft lästig empfindet, ist die Wärme und die Feuchtigkeit, wodurch die normale Entwärmung des Körpers behindert und Wärmestauung hervorgerufen wird. Gegen diese Mängel der Luft ist aber das Ozon naturgemäß vollkommen ohnmächtig; da wird nur durch die Lüftung Abhilfe geschaffen, welche die Luft durch Erneuerung trocken und kühl hält und damit zugleich auch die Geruchstoffe beseitigt, wofern es sich um eine gute Ventilationsanlage handelt. Denn eine gute Lüftungsanlage muß ohne Ozon vollkommen befriedigend arbeiten. Eine Lüftungsanlage, die ohne Ozon nicht auskommen kann, ist mangelhaft und einer ozonfreien Anlage hygienisch unbedingt unterlegen. Es ist daher unrichtig, in Lüftungsanlagen von vornherein Ozonapparate einzubauen, wozu große Neigung zu bestehen scheint. Die Luftozonisierung ist immer nur ein Notbehelf, wenn es sich darum handelt, Gerüche zu überdecken, wofern die Lüftung allein das wirklich nicht zustande bringt; mehr leistet sie nicht. Insbesondere leistet sie keine Luftreinigung. Ob aber ein zu beseitigender Geruch durch zulässige, sehr geringe Mengen Ozon tatsächlich überdeckt wird, muß durch den Versuch festgestellt werden; nur dadurch läßt sich objektiv ermitteln, ob die Ozonisierung eine Luftverbesserung bewirkt.

Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, daß feuchte und trockene Luft sich dem Ozon gegenüber als wesentlich verschieden erweist, zumal bei der praktischen Anwendung des Ozons. Schlechte Luft ist im Grunde genommen ebensogut ein Abfallstoff bei der Wirtschaft des Menschen, wie die anderen mit diesem Namen bezeichneten Stoffe; und die Grundforderung der Hygiene verlangt, daß Abfallstoffe sobald als möglich beseitigt werden. Da Ozon der schlechten Luft höchstens ihre Wahrnehmbarkeit nimmt, sie aber nicht beseitigt, so kann es unmöglich richtig sein, die Lüftung einzuschränken und statt dessen mit Ozon die Luft zu parfümieren. Es ist aber kaum zweifelhaft, daß beim Vorhandensein einer Ozonanlage leicht so verfahren werden dürfte[1], besonders, weil dabei

[1] Die Hauptergebnisse der vorliegenden Arbeit sind auf dem Kongreß des *Royal Institute of Public Health* in Berlin 1912 in einem Vortrage veröffentlicht worden. Auf die von den Tageszeitungen gebrachten Kongreßberichte hin habe ich mehrere Anfragen über Luftozonisierung erhalten, in denen zum Ausdrucke kam, daß man die Lüftung einzuschränken und das Minus daran durch Ozonisierung zu ersetzen beabsichtigte.



an Heizmaterial gespart werden kann. Die natürlichen Verhältnisse begünstigen ja geradezu solches Vorgehen. Denn wenn eine Raumluft durch Menschenaufenthalt anfängt schlecht zu werden, ist sie auch immer bereits feucht geworden; in feuchter Luft machen sich aber die reizenden Wirkungen des Ozons weniger bemerkbar, und so können unbesorgt größere Ozonmengen als bei trockener Luft zugeführt und durch deren Geruch die schlechten Gerüche für denjenigen, der den Raum betritt, fortgetäuscht werden; die Insassen des Raumes würden bekanntlich die Riechstoffe der Luft nicht wahrnehmen, sondern nur ihre Wärme und Feuchtigkeit.

Ich möchte hier an den Versuch erinnern, den Lübbert in einem Zwischendeck angestellt hat. Ganz unzweifelhaft sind dabei beträchtliche Ozonmengen angewendet worden, weil sonst die intensiven Geruchstoffe der Zwischendecksluft doch noch wahrnehmbar geblieben wären. Gleichwohl sind Ozonbelästigungen nicht aufgetreten. Nach den vorliegenden experimentellen Untersuchungen erklärt sich das zwanglos. Ein belegtes Zwischendeck hat immer feuchte Luft; einmal, weil die Seeluft an sich feucht ist, sodann, weil der Luftraum eines Zwischendecks im Verhältnis zur Bewohnerzahl klein ist. Auch wenn man von der Unempfindlichkeit des Zwischendeckmenschenmaterials absieht, ist allein durch die feuchte Luft das Ausbleiben von Ozonreizungen bei den Zwischendeckern zu verstehen. Was hier an einem praktischen Beispiel beleuchtet ist, wird man bei der Ozonisierung immer befürchten müssen: je feuchter die Luft, um so unbesorgter darf ozonisiert werden. Da aber feuchte Luft bei den zur Erörterung stehenden Verhältnissen mit schlechter Luft ziemlich identisch ist, so ergibt sich, daß Luftozonisierung auch aus diesem Grunde hygienisch nicht wünschenswert ist, weil sie die Luftbeurteilung und Lufterneuerung zu beeinträchtigen geeignet ist, gerade dann, wenn beides am nötigsten ist.

Will man einer unzureichenden Lüftungsanlage durch Ozonisierung gleichwohl aufzuhelfen versuchen, so muß kurz noch die Frage besprochen werden, wann ozonisiert werden soll, ob vor der Benutzung eines Raumes oder auch während die Menschen sich darin befinden. Man kann die Frage nicht generell beantworten. Wird das Ozon mit einer zentralen Lüftung zugeführt, so können sehr schwache Ozonisierungen auch wohl während einer Theatervorstellung usw. vorgenommen werden. Anders bei einzelnen (Gitter-)Apparaten, die in Nischen u. dergl. des Raumes eingebaut sind. Läßt man diese Apparate arbeiten, während das Publikum sich in dem Raume befindet, so trifft der ozonhaltige Luftstrom ungenügend verdünnt die Besucher des Raumes, und dann kann das Ozon recht lästig empfunden werden, wie man an den Gesichtern der Betroffenen unverkennbar sehen kann.



Die Ozonisierung von Wohnräumen für wenige Menschen könnte nur als eine hygienische Verirrung bezeichnet werden, es sei denn, daß jemand den Ozongeruch gern hätte. Dafür müßte er dann das unangenehme Geräusch des Motors in den Kauf nehmen. Wenn bei derartigen Räumen die Lüftung nicht ausreicht, so sind sie so mangelhaft, daß sie zum Wohnen nicht benutzt werden sollten.

Zum Schluß sei noch darauf hingewiesen, daß die durchweg ablehnenden Urteile der Untersucher, welche sich mit der Luftozonisierung experimentell befaßt haben, in auffälligem Gegensatz zu der Tatsache stehen, daß Ozonapparate zurzeit anscheinend vielfach gekauft und gebraucht werden. Ob sich dieser Gegensatz einmal lösen wird, steht dahin. Die hygienische Beurteilung ist verpflichtet, sich auf den nüchternen Boden experimenteller Erkenntnis zu stellen. Wollte die Hygiene diesen Boden verlassen und sich danach richten, was die Praxis, von unrichtigen Voraussetzungen ausgehend, zu lehren scheint, so würde sie damit die wirksamste Waffe aus der Hand legen, der sie ihre größten Erfolge verdankt: das wissenschaftliche Experiment.

Anmerkung. Während der Korrektur kam mir die Arbeit von Hill und Flack (*Proc. of the Royal Society*, Vol. LXXXIV, p. 404) zu Gesicht. Die Autoren haben die physiologischen Wirkungen des Ozons untersucht und beurteilen es verhältnismäßig günstig, ohne die Ozonanwendung in der Lüftung vom hygienischen Standpunkte aus zu bewerten.

Literatur-Verzeichnis.

Binz, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1882.
Ohlmüller, *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. VIII. S. 229.
Sonntag, *Diese Zeitschrift.* Bd. VIII. S. 95.
Lübbert, *Gesundheitsingenieur.* Bd. XXX. S. 793.
Kuckuck, *Journal für Gasbeleuchtung.* Bd LIII. S. 197.
Schwarz, *Gesundheitsingenieur.* Bd. XXXIII. S. 448.
Erlandsen und Schwarz, *Diese Zeitschrift.* Bd. LXVII. S. 391.
Kisskalt, *Ebenda.* Bd. LXXI. S. 273.
Erlwein, *Gesundheitsingenieur.* Bd. XXXI. S. 193.
Derselbe, *Ebenda.* Bd. XXX. S. 799.
Cramer, *Ebenda.* Bd. XXXII. S. 495.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Jena.]
(Direktor: Geh. Hofrat Prof. Dr. A. Gärtner.)

Die praktische Verwendbarkeit von Hausozonisierungsapparaten.

Von

Stabsarzt Dr. **Schroeter**,
kommandiert gewesen zum Institut.

Nachdem W. v. Siemens im Jahre 1875 aus dem Sauerstoff der Luft mit Hilfe der elektrischen Glimmentladung Ozon darzustellen gelehrt hatte, versuchte man die Eigenschaften dieses Körpers näher kennen zu lernen, um sie für den menschlichen Gebrauch nutzbar zu machen. Die Ansichten, daß der Ozongehalt der Luft auf Epidemien von Einfluß wäre, daß eintretende Gesundheitsschädigungen in mit Menschen überfüllten Räumen eine Folge von Ozonmangel sei und, daß künstlich ozonisierte Wässer, wie z. B. das Ozonwasser von Lender auf die verschiedenartigsten Krankheiten günstig einwirken sollten, wurden mit der Zeit auf Grund experimenteller Erfahrungen als irrig erkannt und mußten fallen gelassen werden. Jedoch trat bei der Mehrzahl der Versuche die schädigende Wirkung des O_3 Mikroorganismen gegenüber deutlich zutage und man bemühte sich, die verschiedensten Flüssigkeiten und Gase teils mit günstigem, teils mit weniger günstigem Erfolg durch O_3 zu sterilisieren.

So wollte Pflanz die Ozonsterilisation von Milch bewerkstelligen, es gelang ihm aber dies Verfahren nur, wenn er die Milch bis nahe zum Gefrierpunkt abkühlte, da sonst die Proteinsubstanzen gefällt wurden und die Abtötung der Keime verhinderten. Auf der internationalen Hygieneausstellung in Dresden 1911 wurde im österreichischen Pavillon ein Apparat gezeigt, der zur Sterilisation von Milch konstruiert war und auch gut gearbeitet haben soll.

Ziegenberg verwandte O_3 zur Konservierung von Nahrungsmitteln und zum Veredeln und Sterilisieren von Wein.

Ein Hauptaugenmerk richtete man von vornherein auf die Anwendungsweise des O_3 zur Verbesserung und Reinigung der Luft in bewohnten Räumen, in der Hoffnung, auch gleichzeitig die dort suspendierten pathogenen Mikroorganismen vernichten zu können. Eine Keimverminderung fand jedoch nach den Untersuchungen von Schwarz nicht statt, Kuckuk stellte eine geringe Verminderung der Keimzahl fest, nämlich von 189 bis 341 auf 75 bis 100 Keime, wenn er seine Platten an denselben Stellen je 1/4 Stunde geöffnet hielt. Die Ursache für die geringen Erfolge lag nach Cramer darin, daß bei der Luftozonisierung nicht so hohe O_3-Konzentrationen verwendet werden konnten, wie bei der Wassersterilisation; allerdings sollen die Resultate, wie Ohlmüller angibt, doch bessere werden, wenn der ozonhaltige Luftstrom einen gewissen Feuchtigkeitsgrad aufweist, aber auch dann wurden z. B. Typhusbazillen, die Gegenständen anhafteten, in keiner Weise geschädigt.

Günstiger lauten die Berichte darüber, ob O_3 fähig ist, schlechte Gerüche in bewohnten Räumen zu beseitigen; es soll sich dabei, wie Erlandsen und Schwarz an einer Reihe von Riechstoffen (NH_3, SH_2, Trimethylamin, Buttersäure, Baldriansäure, Indol, Skatol, Tabakrauch) nachwiesen, nur um eine Verdeckung geringer Mengen dieser Stoffe durch starken O_3-Geruch handeln, nicht um eine Zerstörung derselben.

Dieser Ansicht wird teilweise von Kisskalt entgegengetreten, da nach ihm Schwefelwasserstoff in kleinen Mengen durch O_3 in der Luft zerstört wird, Buttersäure und O_3 setzen sich in der Luft nicht um; ob Skatol nur verdeckt oder doch zerstört wird, konnte er nicht einwandfrei entscheiden.

Schwarz versuchte die schlechte Luft eines im Keller gelegenen Schlafraumes durch O_3 zu verbessern, dabei blieb sich der Sauerstoffgehalt der Luft gleich, der CO_2-Gehalt war immer ziemlich hoch. Lübbert erzielte im Zwischendeck eines Passagierdampfers mit Hilfe von $^1/_2$ mg O_3 pro Kubikmeter Luft einwandfreie Atmungsluft. Im Heidelberger Hallenbade wurde der unangenehme „Badegeruch" durch eine O_3-Anlage bekämpft und dabei die Desodorierung nach dem Bericht von Kuckuk vollständig erreicht. v. Gruber befaßte sich erfolgreich mit der O_3-Lüftung des bayrischen Landtagsaals, Roth-Zürich hat festgestellt, daß sich die Abgeordneten im Kantonalsaal nach einer Beimischung von O_3 zur Lüftung viel wohler fühlten als ohne dieselbe.

Es ist also bisher, wie Lübbert betont, durch Versuche festgestellt, daß sowohl Gerüche, die bei der Zersetzung von Abfallstoffen entstehen, als auch übelriechende Auswürfe von Fabrikbetrieben durch O_3 unschäd-



lich gemacht werden können; ebenso ist die Luft in Schulen, Theatern, Restaurants, Versammlungsräumen durch O_3 leicht von Riechstoffen zu befreien.

Brauchbare Ozonventilationsapparate größerer und kleinerer Konstruktion, die entweder in die Lüftungsanlage eingebaut werden können oder transportabel sind, liefert in den verschiedensten Ausführungen die Firma Siemens & Halske. Die Kosten derselben, sowie der Stromverbrauch sind relativ gering, da nach Cramer bereits 0·05 bis 0·5 mg O_3 im Kubikmeter Luft genügen zur Desodorierung und Oxydierung schlechter Luft. In verschiedenen Theatern Berlins wird sogar die Ozonentwicklung beim Brennen der Nernstlampe zur Luftverbesserung benutzt. Daß auch Apparate von Firmen gewissenlos als Ozonerzeuger angepriesen werden, die absolut ungenügende Resultate liefern, darauf weist besonders Kisskalt in seiner Arbeit hin unter Erwähnung der verschiedensten Namen für solche Apparate, wie z. B. Aquozon, Dobi, verstärkter Ozonbildner, Ozonlampe usw.

Größere Mengen von Ozon dürfen in Räumen allerdings nicht erzeugt werden, da dieselben auf Menschen schädlich wirken können. Kisskalt gibt als ertragbare O_3-Dosis eine Konzentration von 0·1 $^0/_{00000}$ an, diese Menge wirke im allgemeinen nicht reizend, 0·38 $^0/_{00000}$ sei dagegen schon etwas zu hoch; die Giftigkeit von O_3 ist gleich der von Schwefeldioxyd, Chlorgas oder Brom zu setzen. Nach Schwarz, Pflanz und Cramer entstehen Hustenreiz, dauernder Husten, Atembeschwerden, Kopfschmerzen, Brechneigung und Schwindelanfälle, in sehr hoher Konzentration wirkt O_3 zerstörend auf die Schleimhäute. Von niederen Tieren haben Gammaruskrebse nach Schreiber eine hohe Resistenz gegen O_3, sie mußten 35 Minuten lang dem O_3 ausgesetzt werden, bis alle abgetötet waren. Als Spitta auf eine Anfrage der Vereinigungsgesellschaft für Steinkohlenbau in Kohlscheid die Frage entscheiden sollte, ob durch O_3 in einem Wasser, welches Eier von Ankylostomum duodenale enthielt, diese zerstört wurden, fand er, daß sowohl die Eier, als auch die Larven durch O_3 nicht getötet wurden.

In der menschlichen Therapie hat man empfohlen, O_3 bei Blutarmut, Tuberkulose und offenen Wunden anzuwenden; in Frankreich ist sogar ein Sanatorium erbaut, wo Lungenkranke durch O_3 geheilt werden sollen, jedoch ist der Erfolg dabei wohl nicht immer auf O_3 allein zurückzuführen.

Zum Zwecke der Sterilisation von Trinkwasser mittels O_3 im Großbetriebe werden von den verschiedensten Firmen Apparate vertrieben, auf deren Beschreibung hier nicht näher eingegangen werden kann; ich will nur beiläufig erwähnen, daß in Deutschland in erster Linie größere Ozonisierungsanlagen die Werke Siemens & Halske ausführen und

daß auch in Frankreich brauchbare Systeme (Tindal-de Frise, Otto, Abraham & Marmier) angefertigt werden, die entweder isoliert oder mit den deutschen kombiniert, Verwendung finden.

Allerdings ist bei diesen großen Anlagen stets eine Vorfiltration des Rohwassers erforderlich: Weyl empfiehlt Grobfilter, Schreiber Schnellfilter oder Filtertücher; Piras filtriert das Rohwasser, welches durch größere Mengen fester, organischer Stoffe verunreinigt ist, eisenhaltige Wässer sind nach ihm zu enteisnen, um unnützen O_3-Verbrauch und Trübungen im durch O_3 behandelten Wasser zu vermeiden. Nach Ohlmüller und Daske müssen sichtbare Schwimmstoffe durch Schnellfilter vor der Ozonisierung abgeschieden werden, teils aus ästhetischen Rücksichten, teils weil die von diesen eingeschlossenen Bakterien der O_3-Wirkung schwerer zugänglich sind.

Die Ozonisierung des Wassers wird mit Recht der Sandfiltration von manchen Fachleuten, wie Weyl, Ohlmüller und Prall und Daske vorgezogen, weil durch sie im Wasser eine beträchtliche Vernichtung der Bakterien eintritt und zwar in höherem Maße, als ihre Verminderung durch die rein mechanische Abscheidung mittels zentraler Sandfilter zu geschehen pflegt. Die Choleraepidemie in Altona im Jahre 1893, bei der Robert Koch nachwies, daß ein Filter durch Vereisung schadhaft geworden war und Vibrionen hindurchließ, bildet das beste Beispiel für die Gefahren, welche die Sandfilter in sich bergen können, abgesehen von dem teuren Grund- und Bodenerwerb, ihrer Beaufsichtigung und Unterhaltung.

Die Städte, welche ihr Wasser durch O_3 behandeln, sind mit den Ozonisierungsanlagen, der Betriebssicherheit und den Kosten durchaus zufrieden und was das Wesentlichste ist, die früher herrschenden Epidemien sind seither nicht wieder aufgetreten.

Bei der O_3-Anlage in Paris kam es darauf an, die Stadt von Typhus freizuhalten, was bisher trotz der besten Filterwerke nicht gelungen war. Als System bei der Anlage wurde eine Kombination Siemens — de Frise mit einer Stundenleistung von 100 ^{cbm} Wasser benutzt. Das grünlich braune, trübe und schwach sumpfartigen Geruch aufweisende Marnewasser wurde in Absitzbecken und Sandfiltern vorgereinigt, bis das Filtrat klar und farblos war. Während das filtrierte Seinewasser 127 bis 144 Keime pro Kubikzentimeter enthielt, hatte es nach der Ozonisierung nur noch etwa 2 im Kubikzentimeter, filtriertes Wasser und Marnewasser mit 5195 Keimen wurde auf 7 Keime reduziert.

Paderborn benutzt für seine Leitung das Quellwasser der Pader; wahrscheinlich infolge einer Verunreinigung durch Oberflächenwasser trat im Jahre 1898 eine Typhusepidemie mit 230 Fällen auf. Im Jahre 1901/02



wurde eine Ozonanlage eingerichtet, die nach dem Bericht von Erlwein ohne jede Betriebsstörung im Dauerbetrieb sehr gut arbeitet, die bakteriologischen Resultate sind dauernd gute, Typhus ist nicht mehr aufgetreten und umfassende Sicherheitsmaßregeln, welche gegen ein Nichtfunktionieren getroffen sind, leisten weitgehendste Bürgschaft für den Betrieb.

St. Petersburg hat zur Bekämpfung der Cholera und des Typhus sein Ozonwerk gebaut, das nach dem Bericht von Erlwein seit Anfang 1911 in Tätigkeit ist. Das Newawasser wird einer Schnellfiltration unterzogen, die noch mit einer Vorklärung mittels Aluminiumsulfats verbunden ist. Durch eine Kommission aus Bakteriologen und Wassertechnikern wird der Betrieb dauernd kontrolliert. Das schmutzige Newawasser hat nach der Ozonisierung 0 bis 3 Keime, Coli und Typhus wurden in dem Reinwasser nicht gefunden.

Die Stadt Wiesbaden errichtete in Schierstein zwei besondere Anlagen, die auch zusammen arbeiten können und pro Stunde je 125 ^{cbm} liefern. Proskauer und Schüder haben die Anlage geprüft und sehr günstige Resultate erhalten; sie wurde aber nicht in Betrieb genommen, wegen der Zunahme des Eisengehalts im Wasser (3·03 ^{mg} nach Schreiber), worauf die Anlage von vornherein nicht eingerichtet war und weil es nicht erforderlich war, das fast keimfreie Grundwasser noch zu sterilisieren. Man kann also bei diesen ungünstigen Verhältnissen, die zunächst nicht zu übersehen waren, den Mißerfolg nicht auf Rechnung des Ozonisierungsverfahrens an sich setzen.

Vor der Einrichtung einer O_3-Anlage sind die Eigenschaften des Wassers genau festzustellen, und was besonders Ohlmüller hervorhebt, ist das, daß jede Anlage vor der Übergabe in den Betrieb einer bakteriologischen, physikalischen und chemischen Prüfung unterzogen werden muß, die jedesmal bei Veränderung des Wassers zu wiederholen ist.

Außer den oben erwähnten Anlagen haben noch andere Städte sich das Ozonisierungsverfahren zu eigen gemacht, so z. B. Christianstadt, Philadelphia, Hermannstadt, Florenz, Nizza, Marseille, Chartres, Villefranche, Lille, Rovigo, Chemnitz. Somit dürften anfänglich bestehende Zweifel über die Brauchbarkeit der Trinkwasserozonisierung im Großbetrieb gehoben sein, und Erlwein ist der Überzeugung, daß sich das Verfahren unter den erhöhten Anforderungen des Großbetriebes technisch und wirtschaftlich noch immermehr vervollkommnen wird, so daß es weiterhin auch in Wasserwerke mit ungünstigem Oberflächenwasser Eingang finden dürfte.

Kleine stationäre Ozonanlagen zur Herstellung geringerer Konsumbedürfnisse befinden sich z. B. im Winterpalais St. Petersburg, in der Mineralwasserfabrik Astrachan, im Brunnenhaus Fachingen und in ver-



schiedenen Großbrauereien. Die stationären Anlagen arbeiten zur vollen Zufriedenheit, ihre desinfizierende Wirkung ist eine große und die Sicherheit des Betriebes über jeden Zweifel erhaben.

Fahrbare O_3-Anlagen zur Wasserversorgung der Truppen im Felde sind hergestellt worden, die aus einem Maschinenwagen und einem Sterilisationswagen mit drei Vorfiltern bestehen und deren Leistung 2 bis 3 ^{cbm} pro Stunde beträgt. Sie haben die Prüfung auf ihre Brauchbarkeit so gut bestanden, daß sie von den Russen im mandschurischen Feldzug benutzt wurden. Auf Vorschlag von Hoffmann sind später wesentliche Verbesserungen hinsichtlich der Vorfilter und einer neuen Art der Ozonisierung mit intermittierendem Betrieb vorgenommen worden. Siemens & Halske ist im Verein mit der Medizinalabteilung des preußischen Kriegsministeriums weiter bemüht, die für Kriegszwecke bestgeeigneten Konstruktionen herauszufinden und zu erproben.

Wo solche Zentralozonisierung oder ein anderes Sterilisierungs- bzw. gutes Filtrationsverfahren nicht besteht, da kann es von Interesse sein, den Schutz vor Infektionen in Einzeleinrichtungen, in Hausanlagen zu suchen. In letzter Zeit kommen Hausozonisierungsapparate auf den Markt, welche an den Zapfhahn der Leitung angebracht, imstande sein sollen, durch O_3-Entwicklung das tägliche Gebrauchswasser von sämtlichen Infektionserregern mit Sicherheit zu befreien und somit die Hausbewohner vor einer Ansteckung zu schützen.

Über Versuche, welche mit derartigen Hausozonisierungsapparaten angestellt sind, findet man in der Literatur bisher relativ wenig berichtet. M. Neisser arbeitete mit zwei Hausapparaten der Felten & Guilleaume-Lahmeyerwerke; bei ihnen wurde die elektrische Kraft der Lichtleitung entnommen und das erzeugte Ozon mit dem Wasser in einer Saugdüse gemischt, die an den Wasserhahn angesetzt war. Das Öffnen des Hahns bewirkt zugleich die O_3-Erzeugung und die Mischung. Die Ozonluft wurde von der Saugdüse abgesaugt, frische Luft strömte nach und besorgte die notwendige Kühlung, da bei höherer Temperatur eine Umwandlung von O_2 in O_3 nicht statthat. Der Stromverbrauch betrug 120 Volt 0·55 Ampère, die erzeugte O_3-Menge 5 bis 6 ^{mg} pro Liter Luft, wobei in 1 Minute etwa 2 Liter Luft angesogen wurden.

Um eine genügend große Menge Ozonluft anzusaugen, ist nach Neisser ein Wasserdruck von mindestens 2 Atm. erforderlich. Die erzielten Resultate richteten sich nach dem Druck; er konnte z. B. mit dem „Emulseur Otto" 43 000 Colikeime pro Kubikzentimeter bei 1 Atm. Druck auf 5000, bei 2 Atm. auf 2 Keime pro Kubikzentimeter reduzieren. Bei Anwendung des Apparates mit der Mischdüse (F.-G.-L.) ging die Keimzahl eines ebenso verunreinigten Rohwassers bei 1 Atm. von 43 000



auf 11, bei 2 Atm. auf weniger als 10 im Kubikzentimeter zurück. Die günstigen Resultate wurden indessen nur mit vorfiltriertem, also bereits vorgereinigtem Wasser erzielt; dahingegen wurde ungereinigtes Mainwasser durch keinen der beiden Apparate sterilisiert. Bei Verwendung von 1 Teil Mainwasser und 3 Teilen Trinkwasser ergab sich eine schwankende Keimreduktion, die 10 bis 20 mal höher war als die bei vorgereinigtem Wasser.

Marmier macht darauf aufmerksam, daß der Durchtritt des Wassers durch den Emulseur zur Sterilisation nicht genüge, weil die Zeit eine zu kurze sei, in der O_3 und das Wasser miteinander in Berührung bleiben.

Die Berichte von Dale, der mit einem dem von Neisser benutzten ähnlichen Apparat arbeitete, weichen von denen Neissers erheblich ab und lauten weniger günstig, da eine Abnahme künstlich zugesetzter Keime von Staphylococcus aureus und Coli durch Ozonisierung nicht deutlich bemerkbar war, nur die weniger widerstandsfähigen Leuchtvibrionen wurden geschädigt. Weitere Versuche konnten die Wirksamkeit des Apparates auch nicht bestätigen. Dale sieht als Grund der schlechten Ergebnisse die geringe, zur Einwirkung gelangte O_3-Menge an, welche pro Liter Wasser zwischen 0·2 und 1·1 mg O_3 schwankte.

Bei der Abweichung der Ergebnisse verschiedener Untersucher schien es von Wichtigkeit, ähnliche Prüfungen an sogenannten Hausozonisierungsapparaten vorzunehmen.

Eigene Versuche.

Mir stand zunächst ein Apparat der Felten & Guilleaume-Lahmeyerwerke bezeichnet als „Ozonisator Otto“ zur Verfügung, der wegen häufiger Defekte öfters zur Reparatur geschickt werden mußte und schließlich von der Allgem. Elektrizitätsgesellschaft als Nr. 4020 in meine Hände zurückgelangte. Änderungen wesentlicher Art sollen aber angeblich nicht mit ihm vorgenommen worden sein.

Das ozonisierte Wasser muß, wie die Firma angibt, sofort nach dem Ausströmen O_3-Geruch aufweisen, der aber in wenigen Sekunden wieder verschwindet. Der Druck am Zapfhahn ist durch entsprechendes Öffnen so zu regeln, daß er mindestens $1^1/_2$ Atm. beträgt. Schmutziges und eisenhaltiges Wasser soll nicht verwendet werden und der Apparat darf höchstens 5 bis 10 Minuten hintereinander in Betrieb gehalten werden. Die Leistungsfähigkeit soll 250 Liter sterilisiertes Wasser pro Stunde betragen, alle im Trinkwasser enthaltenen gesundheitsschädlichen Keime sollen dabei völlig vernichtet werden. Für ein Wohnhaus soll unter Um-



ständen nur ein gemeinschaftlicher O_3-Apparat notwendig sein, an den sämtliche Wasserleitungshähne des Hauses durch Verbindungsrohre angeschlossen werden könnten. Soweit die Forderungen und Hoffnungen, die seitens der Fabrik für ihren Apparat verlangt und gehegt wurden.

Der Apparat selbst besteht aus dem Ozonerzeuger mit Plattenkondensator und einem Wasserkühlkasten. Eine Mischdüse, welche an den Zapfhahn geschraubt ist, saugt durch ein etwa 40 cm langes Aluminiumrohr die im Apparat erzeugte Ozonluft an, wofür wieder gewöhnliche Luft in denselben tritt. Ein kleiner Einankerumformer für 225 Volt Gleichstrom besorgt die Umwandlung der Lichtleitung in Wechselstrom.

Die Luft, welche in den Ozonisator einströmte, war gewöhnliche Zimmerluft von etwa 16 bis 22° C, besonders vorbereitet wurde sie nicht, da wohl auch beim praktischen Gebrauch in Privathäusern kaum derartige Vorkehrungen getroffen werden dürften. Erlwein und Marmier empfahlen Vortrocknen der Luft und Abkühlung durch Eisapparate, weil dann der O_3-Ertrag größer sein soll und geringere Produktion salpeterhaltiger Stoffe stattfindet. Eine gewisse Abkühlung der Zimmerluft vollzog sich auch wohl in dem von mir benutzten Apparat, da dieselbe an dem Kühlkasten vorbei mußte, durch den Leitungswasser von etwa 10 bis 11° C dauernd hindurchfloß. Es wurde nur klares Leitungswasser benutzt, weshalb eine Filtration oder Reinigung vor der Ozonisierung nicht erforderlich war.

Zunächst wurde durch einfache Messung festgestellt, bei welcher Öffnung des Zapfhahns die größten Luftmengen durch die Mischdüse aus dem Aluminiumrohr angesaugt wurden, um so auch möglichst günstiger Bedingungen bezüglich der mitgerissenen Ozonmengen sicher zu sein. Es ergab sich dabei, daß während 1 Minute bei verschiedener Hahnstellung folgende Wasser- und Luftmengen der Mischdüse entströmten, wobei es gleichgültig war, ob sich der Apparat in Tätigkeit befand oder nicht:

bei 1/4 Umdrehung des Zapfhahns	.	4250 ccm Wasser	und	3000 ccm Luft
„ 1/2 „ „ „	.	4650 „ „	„	3200 „ „
„ 3/4 „ „ „	.	5000 „ „	„	3650 „ „
bei 1 „ „ „	.	5000 „ „	„	3650 „ „

Alle Messungen wurden mehrfach wiederholt; stellten sich dabei kleine Differenzen heraus — und das geschah fast immer —, so wurden Durchschnittswerte berechnet, und als solche sind auch obige Zahlen zu betrachten.

Es wurde nun bei allen Versuchen mit 3/4 Hahnumdrehung gleichmäßig gearbeitet, weil hier die Messungen am konstantesten waren und die größte Menge Ozonluft dem Wasser beigemischt wurde, was die Resultate

nach Möglichkeit günstig beeinflussen sollte. Dabei wurden also in 1 Stunde 300 Liter Wasser geliefert, die mit 219 Liter Ozonluft vermengt waren, oder 1 cbm in 3 Std. 20 Min., er war mit 730 Liter Ozonluft gemischt.

In den Umformer ging ein Gleichstrom von 225 Volt und 0·1 bis 0·13 Ampère, er trat als Wechselstrom von 137 bis 140 Volt aus dem Umformer heraus und wurde durch eine vorgeschaltete Kohlenfadenlampe von 32 Kerzen 110 Volt noch so weit verringert, daß in den eigentlichen Ozonentwickler nur 40 Volt strömten. Die Lampe durfte bei richtigem Betrieb nur matt brennen. War der Apparat in Tätigkeit, so zeigte das Ampèremeter am Schaltbrett zwischen 0·34 und 0·38 Ampère und das Voltmeter zwischen 215 und 240 Volt an.

Das Wasser, welches ausschließlich bei den Versuchen benutzt wurde, war das der städtischen Leitung zu Jena; es wurde genau analysiert, einmal in seinem ursprünglichen Zustand und dann wurden Proben während der Ozonentwicklung direkt beim Ausströmen aus der Mischdüse entnommen und auch bei diesen sofort die chemische Beschaffenheit festgestellt, um dadurch möglicherweise Veränderungen nachzuweisen, welche auf den Ozonisierungsvorgang bezogen werden konnten. Die folgende Tabelle I gibt die Resultate an, wobei die Zahlen Milligramme im Liter bezeichnen:

Tabelle I.

Eigenschaften	Leitungswasser vor der Ozonisierung	Leitungswasser nach der Ozonisierung
Geschmack	gut	gut
Geruch	keiner	für den Augenblick nach O_3, verschwindet sofort
Farbe	klar	klar
Abdampfrückstand	420	400
Glührückstand	360	350
Glühverlust	60	50
CaO	165	155
Magnesia	36	37·6
Schwefelsäure	48	39·5
Gesamthärte	20·72° / 21·5°	20·16° / 20·6°
Bleibende Härte	12·3°	12·8°
Chlor	21·3	21·3
Ammoniak	0	0
Salpetersäure	0	0
Salpetrige Säure	0	0
Kaliumpermang.-Verbrauch	2·0	1·6
Ozon	0	Jodkalistärkepapier wird Spur blau, quantitativ nicht meßbar



Tabelle I. (Fortsetzung.)

Eigenschaften	Leitungswasser vor der Ozonisierung	Leitungswasser nach der Ozonisierung
Sauerstoff	8·5	9·2
Freie CO_2	a) mit NaOH . . 9·5 b) mit n/10 Soda 9·9	a) mit NaOH . . 10·0 b) mit n/10 Soda 9·9
H_2O_2	a) mit Chromsäure b) Titriermethode } 0	a) mit Chromsäure b) Titriermethode } 0
Reaktion auf Lackmuspapier	neutral	neutral
Alkalität	5·8 ccm Normalsäure	5·9 ccm Normalsäure
Temperatur	11·3° C	11·35° C

Der Geschmack des Wassers wurde durch die Ozonisierung nicht beeinflußt, der anfänglich dem Wasser anhaftende leichte O_3-Geruch war schon beim bloßen Einfüllen in ein Becherglas verschwunden, die Farbe blieb klar. Auch Weyl, Ohlmüller und Prall, van Ermengem und Roux und Dale kamen bezüglich des Geruchs und Geschmacks zu denselben Resultaten.

Der Abdampfrückstand war um 20 mg pro Liter verringert, auch Erlwein gibt geringeren Abdampfrückstand durch die Ozonisierung zu.

Die geringen Differenzen bei der Bestimmung von Kalk, Magnesia und Schwefelsäure sind, soweit sie nicht innerhalb der Fehlergrenze liegen, vielleicht mit darauf zurückzuführen, daß das städtische Wasserwerk infolge der anhaltenden Trockenheit genötigt war, manchmal andere Quellwässer der Leitung zuzuführen, die kleine Veränderungen hervorrufen konnten. Die geschüttelten deutschen Härtegrade (links) und die berechneten (rechts) stimmen gut überein und waren im ozonisierten Wasser ebenso hoch. Der Chlorgehalt (nach Mohr bestimmt) blieb sich gleich; Ammoniak, Salpetersäure und salpetrige Säure konnten nicht gefunden werden. Van Ermengem und Roux konnten salpetrige Säure nach der Ozonisierung nie in nennenswerter Quantität nachweisen, nach Daske wird N_2O_3 des Rohwassers in N_2O_5 übergeführt; auch Ohlmüller sagt, daß ein Teil des Luftstickstoffs bei der Ozonisierung in Salpetersäure verwandelt und letztere daher etwas vermehrt würde. Erlwein fand den NH_3-Gehalt des Wassers durch Ozonisieren nicht beeinflußt, freies NH_3 wurde nach Daske nur in stärkerer Konzentration oder bei hohem O_3-Gehalt oxydiert.

Daß die oxydablen Stoffe des Wassers durch die Behandlung mit O_3 abnehmen, ist allgemein bekannt. Daske fand eine Verminderung derselben um 76 bis 89 Prozent, nach Erlwein nahm der Permanganatverbrauch um 15 bis 23 Prozent, also rund um 18 Prozent ab, Schüder und Proskauer stellten ein Sinken der Oxydierbarkeit pro Liter um



0·42 mg Sauerstoff fest, zu ähnlichen Resultaten gelangten Ohlmüller und Prall, sowie Weyl. Auch bei dem Jenaer Leitungswasser war der Permanganatverbrauch von 2·0 auf 1·6 im Liter gesunken.

Ozon muß im ozonisierten Wasser, wie Schreiber angibt, immer nachgewiesen werden können zum Beweis dafür, daß die oxydablen Stoffe nicht alles O_3 verbraucht haben, denn erst nach ihrer Oxydation soll der Angriff auf die Bakterien stattfinden. Nach Schreiber ist der Geruch des ozonisierten Wassers schon beweisend für O_3-Überschuß, er haftet um so länger, je geringer die organische Substanz ist und am längsten in ozonisiertem, destilliertem Wasser. Der O_3-Gehalt des Wassers ist nach Ohlmüller und Prall in technischer und gesundheitlicher Beziehung belanglos, da O_3 sehr rasch in die Form von O_2 übergeht. Van Ermengem und Roux konnten O_3 nur zu Anfang in minimalster Menge im Wasser nachweisen, nach 12 bis 24 Stunden überhaupt nicht mehr, Erlwein fand im ozonisierten Wasser pro Kubikmeter noch 0·2 grm freies O_3, das sich jedoch in 10 bis 15 Sekunden zersetzt hatte. War bei meinen Versuchen der Apparat in Tätigkeit, so wurde wohl Jodkalistärkepapier eine Spur gebläut, wenn man es direkt in den Wasserstrahl hielt, der aus der Mischdüse floß, es gelang mir aber nie, Ozon in diesem Wasser quantitativ nachzuweisen.

Die Zunahme des freien Sauerstoffs im ozonisierten Wasser bezeichnen Ohlmüller und Prall als eine Verbesserung des Wassers. Nach Erlwein beträgt die Vermehrung des O-Gehaltes 10 bis 12 bzw. 36 bis 39 Prozent, auch Daske stellte vermehrten O-Gehalt im ozonisierten Wasser fest. Bei meinen Versuchen war der gelöste Sauerstoff, bestimmt mittels der maßanalytischen Methode von L. W. Winkler, von 8·5 auf 9·2 mg pro Liter gestiegen.

Eine Abnahme der Kohlensäure war nicht bemerkbar, obwohl sie nach den Bestimmungen von Erlwein 4·7 Volumprozent betragen soll.

Wasserstoffsuperoxyd konnte niemals nachgewiesen werden, wie das van Ermengem und Roux bereits dargetan haben.

Reaktion und Alkalität des Wassers war vor und nach der Ozonisierung stets dieselbe, ebensowenig wurde die Temperatur des Wassers beeinflußt. Auch bei der großen Ozonisierungsanlage in Wiesbaden fanden Proskauer und Schüder die Temperatur des Rohwassers und des ozonisierten Wassers immer gleich hoch, sie betrug etwa 10° C. Überhaupt ist die Temperatur des Wassers auf den Erfolg der Sterilisation durch O_3 nach den Feststellungen von Eijkmann und Daske nicht von Bedeutung, da Temperaturen zwischen 3 und 23° C auf die keimtötende Wirkung des O_3 keinen deutlichen Einfluß ausüben; nur Kresling meint,



daß niedrige Wassertemperaturen günstiger wären, weil bei solchen das O_3 sich besser im Wasser löse.

Um festzustellen, wieviel O_3 überhaupt von dem „Ozonisator Otto" geliefert wurde, ging ich folgendermaßen zu Werke: Das Aluminiumrohr zwischen Ozonentwickler und Mischdüse wurde entfernt und dafür zwei kürzere angeschraubt, welche zu einer Waschflasche führten, die zwischen Ozonapparat und Mischdüse stand. Die Flasche war mit einem doppelt durchlochten Stöpsel luftdicht verschlossen. Durch die eine Öffnung führte das Aluminiumrohr vom Ozonapparat herkommend und reichte fast bis zum Boden des Glases, das andere diente dem Abführrohr zum Durchtritt, das ganz dicht unter dem Stopfen beginnend zur Mischdüse ging. War der Apparat in Tätigkeit, so wurde die gelieferte Ozonluft von der Mischdüse angesogen und mußte durch das lange bis zum Boden der Flasche reichende Rohr streichen, das in eine Jodkalilösung tauchte. Durch eine Nebenleitung an dem Aluminiumrohr konnte man durch geeignete Hahnstellung je nach Bedarf die Ozonluft in die Flüssigkeit oder an dieser vorüber leiten.

Die quantitative Bestimmung des O_3 geschah auf Empfehlung der Firma Siemens & Halske hin, nach der von Ladenburg und Quasig angegebenen Methode mit neutraler Jodkalilösung, die auch später von Brunk als die richtigere bevorzugt wurde, da die Resultate bei Verwendung von angesäuerter Jodkalilösung als zu hohe sich herausstellten.

Bringt man Ozon in eine Jodkalilösung, so wird aus derselben freies Jod ausgeschieden, das durch Titrieren mit Natriumthiosulfat bestimmt wird, woraus die Menge des Ozons durch Rechnung zu ermitteln ist. Es wurden 300 ccm einer 5 prozentigen neutralen Jodkalilösung in die erwähnte Flasche gefüllt und durch die Lösung die Ozonluft hindurchgesogen. Durch Jodkalistärkepapier, welches in die zu- und ableitenden Röhren gesteckt wurde, wurde kontrolliert, ob auch alles O_3 in die Jodkalilösung aufgenommen war. Die Jodkalilösung färbte sich gelb oder braungelb; sie wurde unter mehrfachem Nachspülen mit destilliertem Wasser in einen Kolben gefüllt und mit der berechneten Menge H_2SO_4 angesäuert. Unter berechneter Menge H_2SO_4 versteht man das zu der betreffenden Jodkalilösung äquivalente Quantum H_2SO_4. Das Äquivalentgewicht ist gleich dem Atomgewicht, dividiert durch die Valenz; also:

$$\begin{array}{l} J = 126\cdot 85 \\ K = \ \ 39\cdot 15 \\ \hline KJ = 166\cdot 00 = \text{Atomgewicht}; \end{array}$$

die Valenz von KJ ist 1; demnach ist das Äquivalentgewicht von KJ = 166.



In ähnlicher Weise ergibt sich das Äquivalentgewicht von H_2SO_4:

$$H_2 = 2.00$$
$$S = 32.06$$
$$O_4 = 64.00$$
$$H_2SO_4 = 98.06 = \text{Atomgewicht};$$

die Valenz ist 2, das Äquivalentgewicht demnach 49·03.

Zu 166 grm KJ ist die äquivalente Menge H_2SO_4 49·03 grm; zu 5 grm KJ beträgt die äquivalente Menge 1·47 grm H_2SO_4. Wenn 1 ccm H_2SO_4 = 1·85 grm wiegen, so sind 1·47 grm H_2SO_4 = 0·79 ccm H_2SO_4. Es wäre also zu 100 ccm einer 5 prozentigen KJ-Lösung 0·79 ccm H_2SO_4 das äquivalente Quantum, demnach sind 300 ccm 5 prozentiger KJ-Lösung mit 2·37 ccm H_2SO_4 anzusäuern. Die angesäuerte KJ-Lösung wurde nun der Titration mit n/100 Natriumthiosulfatlösung unterworfen.

Die Natriumthiosulfatlösung war als $^1/_{10}$ Normallösung hergestellt, wegen ihrer besseren Haltbarkeit, indem 24·822 grm Natriumthiosulfat in 1 Liter Aqua dest. gelöst wurden. 100 ccm dieser Lösung und 900 ccm Wasser ergaben die $^1/_{100}$ Normallösung.

Um bei der wenig haltbaren Thiosulfatlösung vor jedem Versuch den wirklichen Wert ihres Titers zu bestimmen, verfährt man folgendermaßen: Wegen ihrer guten Haltbarkeit benutzt man eine Kaliumbichromatlösung, welche so normiert ist, daß 1 ccm derselben bei Zusatz von HCl aus einer KJ-Lösung genau so viel Jod abscheidet, wie durch 1 ccm der genau normierten Thiosulfatlösung gebunden wird. Dies geschieht durch eine Lösung von 0·491 grm reinem, umkristallisiertem Kaliumbichromat auf 1 Liter Wasser.

15 ccm einer 10 prozentigen Jodkalilösung kommen in ein Erlenmeyerkölbchen, dazu 5 ccm konzentrierte HCl und etwa 100 ccm Aqua dest., es wird kräftig umgeschüttelt, dann fügt man ebenfalls unter Schütteln genau 10 ccm der Kaliumbichromatlösung hinzu. Zu der braunen Lösung läßt man aus einer Bürette die zu titrierende n/100 Thiosulfatlösung zufließen, bis die Flüssigkeit nur noch schwach gelblich erscheint, fügt dann zur Blaufärbung einige Tropfen Stärkelösung zu und titriert mit der Thiosulfatlösung bis zum Verschwinden der blauen Farbe. Sind hierzu nicht genau 10, sondern m ccm der letzteren erforderlich, so sind die Werte für Jod und Ozon durch Hinzufügen des Faktors 10/m zu reduzieren.

Waren alle diese Vorbedingungen erfüllt, so begann die eigentliche Ozonbestimmung:

Die 300 ccm der 5 prozentigen KJ-Lösung, durch die Ozon bereits durchgeleitet war, wurden mit dem Waschwasser in einen Kolben gefüllt und mit der berechneten Menge H_2SO_4 (also 2·37 ccm) angesäuert. Aus einer Bürette wurden $^1/_{100}$ Normal-Natriumthiosulfatlösung bis zur blaß-



gelben Färbung zugesetzt und dann etwas verdünnter Stärkekleister hinzugefügt, welcher sofort durch Bildung von Jodstärke tiefblaue Farbe hervorrief. Bei weiterem tropfenweise erfolgendem Zusatz der Titerlösung zeigt dann das Verschwinden der blauen Färbung scharf die Bindung der letzten Spuren freien Jods zu Jodnatrium an. Da 1000 ccm der n/100 Thiosulfatlösung 1·27 grm Jod entsprechen, so entspricht 1 ccm derselben Lösung 1·27 mg Jod. Sind n ccm zugesetzt, so ist die ermittelte Jodmenge n · 1·27 mg.

Um daraus die Menge des in der Jodkaliumlösung zur Wirkung gekommenen O_3 zu berechnen, hat man die Gleichung zu berücksichtigen:

$$O_3 + 2KJ + H_2O = O_2 + 2KOH + J_2;$$

254 mg J entsprechen also 48 mg O_3 oder, anders ausgedrückt, 48 Gewichtsteile O_3 machen 254 Gewichtsteile Jod frei; demnach die oben erhaltenen

$$n \cdot 1{\cdot}27 \text{ mg Jod} = \frac{n \cdot 1{\cdot}27 \cdot 48}{254} = n \cdot 0{\cdot}24 \text{ mg } O_3.$$

Berücksichtigt man noch den Reduktionsfaktor 10/m der Thiosulfatlösung, so erhält man die Gleichung:

$$n \cdot 1{\cdot}27 \text{ mg } J \cdot 10/m = n \cdot 0{\cdot}24 \cdot 10/m \text{ mg } O_3.$$

Der Hahn an der Wasserleitung war bei allen O_3-Bestimmungen um eine $^3/_4$-Drehung geöffnet, so daß also in der Minute 5000 ccm Wasser und 3600 ccm Ozonluft aus der Mischdüse strömten. Das Glasgefäß war mit 300 ccm 5 prozentiger Jodkalilösung gefüllt und die Ozonluft wurde zunächst 1 Minute lang hindurchgeleitet, so daß eine stark gelbe Färbung der Jodkalilösung auftrat; es wurden stets 5 ccm der n/100 Thiosulfatlösung zur Titration verbraucht, was einem O_3-Gehalt von 1·1 mg entsprach. Um dieses Resultat zu prüfen, wurden außerdem auch andere Durchleitungszeiten als 1 Minute gewählt. Es ergaben sich dabei folgende Zahlen (vgl. Tabelle II).

Aus den gefundenen Werten für O_3 geht hervor, daß bei wechselnder Durchlaufstärke in derselben Zeit fast jedesmal eine andere Menge O_3 vom Apparat geliefert wurde; es enthielt 1 cbm Wasser zwischen 194 und 260 mg O_3, 1 cbm Luft zwischen 265·7 und 356·1 mg O_3. Nimmt man aus den Zahlen der Tabelle das Mittel, so erhält man im Durchschnitt 228·5 mg O_3 für 1 cbm Wasser und 313·05 mg O_3 für 1 cbm Luft, die gelieferte O_3-Menge war also bei diesem Apparat eine ziemlich geringe.

Demgemäß war auch von vornherein zu erwarten, daß die Sterilisierungsversuche nicht gerade sehr günstig ausfallen konnten. Es wurde zur Prüfung des Sterilisationsvermögens des „Ozonisators Otto“ nur klares Leitungswasser benutzt; da dieses an und für sich sehr wenig organische Substanzen enthielt (nur 2 mg Kaliumpermanganatverbrauch pro Liter), so



Tabelle II.

Durchleitungszeit in Minuten	Es strömen dabei aus: Wasser ccm	Luft ccm	Verbrauchte n/100 Natr. thiosulfatlösung ccm	Titer der n/100 Thiosulfatlösg. gegen Kal. bichromat.	Ozon mg	O_3 berechnet auf 1 cbm Wasser mg	O_3 berechnet auf 1 cbm Luft mg
1/2	2 500	1 825	2·5	10·7	0·56	224	306·8
1/2	2 500	1 825	2·9	10·7	0·65	260	356·1
1/2	2 500	1 825	2·6	10·7	0·63	252	345·1
1/2	2 500	1 825	2·6	10·5	0·59	236	323·2
1	5 000	3 650	5·0	10·6	1·1	220	301·3
1	5 000	3 650	4·5	10·6	1·01	202	276·5
2	10 000	7 300	11·4	10·7	2·5	250	342·4
2	10 000	7 300	9·0	10·5	2·05	205	280·8
2	10 000	7 300	8·5	10·5	1·94	194	265·7
3	15 000	10 950	13·3	10·5	3·03	202	276·7
5	25 000	18 250	28·0	10·5	6·4	256	350·6
5	25 000	18 250	26·5	10·5	6·05	242	331·5

stand fast die gesamte O_3-Menge zur Abtötung der Keime zur Verfügung. Wollte man dem Leitungswasser künstlich Keime in Gestalt des Bact. coli beimengen, so mußte darauf Bedacht genommen werden, daß durch die Versuchsanordnung nicht der Druck der Wasserleitung abnahm und dadurch die Saugkraft der Mischdüse reduziert wurde. Es wurde daher an dem zuführenden Leitungsrohr ein Eisenkasten angebracht, der etwa $2^1/_2$ Liter Inhalt hatte, aus festem Eisenblech bestand und dessen Öffnung durch eine Schraube wasserdicht verschlossen werden konnte. Der Kasten war oben und unten durch je ein dünneres Rohr mit der Leitung verbunden, so daß das Wasser seinen Weg zum Teil durch den Eisenkasten nehmen mußte. Gab man in ihn Aufschwemmungen von Bakterien hinein, so wurden diese mit in den Strom der Wasserleitung gerissen und passierten die Mischdüse, wo sie mit dem angesogenen O_3 in Berührung kamen. Die Mischdüse wurde nach jedem Versuch bis zum nächsten Tage in 70 prozentigen Alkohol gelegt und ebenso wurde der Kasten mit Alkohol desinfiziert, um Wucherungen von Bakterien an schwer zugänglichen Stellen hintanzuhalten und Versuchsfehler zu vermeiden. Durch längeres Laufenlassen der Leitung wurde vor dem Versuch jeder Alkoholrest aus dem Kasten und der Leitung entfernt. Man merkte sofort, wenn das Wasser keinen Alkohol mehr enthielt, denn dann fehlte die sonst ziemlich erhebliche Schaumbildung im Ausgußbecken.

Eine Wasserprobe vor und nach der Tätigkeit des Apparates mußte über die wirkliche Zahl der in 1 ccm Wasser vorhandenen Bakterien Auf-



schluß geben. Die Ozonerzeugung wurde mit Rücksicht auf die Haltbarkeit des Apparates nicht über 10 Minuten hintereinander ausgedehnt, während dieser Zeit wurden Proben in Abständen von 1 bis 3 Minuten in sterilen Reagensgläsern aufgefangen. Um in diesen Wasserproben den Keimgehalt zu ermitteln, wurden je nach der zu erwartenden Anzahl Bakterien 0·1 bis 1 ccm Wasser in flüssige Gelatine gegeben, die zu Rollröhrchen verarbeitet wurden. Die Zählung fand nach 2- und 3 mal 24 Stunden statt. Gleichzeitig wurde festgestellt, ob auch größere Wasserproben von je 10 ccm durch die Ozonisierung keimfrei gemacht waren. Die 10 ccm wurden in ein U-förmig gebogenes Röhrchen gebracht, mit 1 ccm einer 10 prozent. Traubenzuckerpeptonlackmuslösung versetzt und in den Brutschrank bei 37° für 48 Stunden gestellt. Befand sich Bact. coli im Wasser, so trat in den Gärungsröhrchen Rötung und Gasbildung auf. Eine aus solchen Röhrchen bestrichene Endoplatte zeigte am nächsten Tage coliverdächtige Kolonien, die abgeimpft und auf die für Coli übliche Nährbodenreihe gebracht wurden, so daß nach abermaligem Aufenthalt bei 37° am folgenden Tage ersichtlich war, ob es sich um Coli handelte. Über die gewonnenen Resultate gibt Tabelle III Aufschluß.

Tabelle III.

a) Reines Leitungswasser.

Röhrchen	Wasserprobe ccm	Keime pro ccm nach 48 Std.	Keime pro ccm nach 72 Std.	Gärungsröhrchen ccm	Nach 24 Std.	Kulturell	Volt	Amp.
AI [1]	1·0	32	61	10	Gärung	Coli	—	—
A_1	1·0	15	26	10	"	"	220	0·35
A_3	1·0	3	12	10	"	"	215	0·34
A_5	1·0	4	4	10	nach 48 St. Gärung	kein Coli	220	0·34
A_8	1·0	4	4	10	nach 24 St. Gärung	"	220	0·34
A_{10}	1·0	0	1	10	"	"	220	0·34
AII	1·0	36	64	10	"	"	—	—

[1] Die römischen Indices bedeuten Wasserproben vor und nach dem Ozonisieren, die arabischen geben die Minuten an, nach denen während des Ozonisierens Proben entnommen wurden.

Die gelieferte Wassermenge beträgt 5 Liter pro Minute oder in jedem Versuch von 10 Minuten Dauer 50 Liter.



Tabelle III. (Fortsetzung.)

b) Reines Leitungswasser und wenig Coli.

Röhrchen	Wasserprobe ccm	Keime pro ccm nach 48 Std.	Keime pro ccm nach 72 Std.	Gärungsröhrchen ccm	Nach 24 Std.	Kulturell	Volt.	Amp.
BI	0·5	42	58	10	Gärung	Coli	—	—
B_1	0·5	38	40	10	„	„	225	0·37
B_3	0·5	14	28	10	„	„	235	0·38
B_5	0·5	4	6	10	„	kein Coli	225	0·36
B_8	0·5	26	34	10	„	Coli	230	0·38
B_{10}	0·5	38	60	10	„	„	230	0·38
BII	0·5	60	60	10	„	„	—	—

c) Leitungswasser und $^1/_{10}$ Öse Coli.

CI	0·1	120	1220	10	Gärung	Coli	—	—
C_1	0·1	70	270	10	„	„	240	0·38
C_3	0·1	10	20	10	„	„	235	0·38
C_5	0·1	20	20	10	„	„	230	0·37
C_8	0·1	20	140	10	„	„	230	0·36
C_{10}	0·1	50	60	10	„	„	230	0·36
CII	0·1	110	980	10	„	„	—	—

d) Leitungswasser und $^1/_2$ Öse Coli.

Röhrchen	Wasserprobe ccm	Keime pro ccm nach 48 Std.	Gärungsröhrchen ccm	Nach 24 Std.	Kulturell	Volt	Amp.
DI	0·5	22 272	10	Gärung	Coli	—	—
D_1	0·5	32 384	10	„	„	215	0·35
D_3	0·5	30 912	10	„	„	215	0·35
D_5	0·5	19 712	10	„	„	220	0·36
D_8	0·5	25 740	10	„	„	220	0·36
D_{10}	0·5	21 952	10	„	„	220	0·36
DII	0·5	16 297	10	„	„	—	—

e) Leitungswasser und 1 Öse Coli.

EI	0·1	48 300	10	Gärung	Coli	—	—
E_1	0·1	66 240	10	„	„	225	0·36
E_3	0·1	39 200	10	„	„	225	0·36
E_5	0·1	40 000	10	„	„	225	0·36
E_8	0·1	31 040	10	„	„	230	0·34
E_{10}	0·1	35 200	10	„	„	230	0·34
EII	0·1	30 720	10	„	„	—	—



Es geht aus den Versuchen mit Deutlichkeit hervor, daß es nur bei relativ geringer Keimzahl im Kubikzentimeter gelang, die Anzahl der Keime weiter zu reduzieren, niemals aber wurde einwandfrei steriles Wasser erzielt, weder in den Proben von 10 ^{ccm}, noch auch in denen von 0·1 und 1 ^{ccm}. Betrug die Anzahl der Keime mehr als 20000 im Kubikzentimeter, so konnte eine Verringerung derselben durch die Ozonisierung mittels des Sterilisators „Otto" überhaupt nicht festgestellt werden. War dem Rohwasser künstlich Coli beigegeben, so wurde mit Ausnahme einer einzigen Probe (B_5) in allen anderen Proben auch Coli wiedergefunden. die Colikeime waren also trotz der Ozonisierung am Leben geblieben.

War demnach dieser Hausozonisierungsapparat auch imstande, bei sehr geringer Keimzahl den größeren Teil der Keime zu vernichten, so versagte er bei Zunahme der Keime vollständig, so daß man sich auf seine Kraft, Infektionserreger mit Sicherheit zu vernichten, absolut nicht verlassen konnte, zumal es auch vorkam, daß plötzlich infolge Klebens des Ankers die Lieferung von O_3 überhaupt aufhörte, während das Wasser weiterfloß und somit sämtliche Infektionserreger enthielt. Der Apparat erfüllte demnach nicht die Aufgabe und bot nicht die Sicherheit, welche von ihm unbedingt verlangt werden mußte.

Der Grund für die schlechten Sterilisierungserfolge liegt wohl mit großer Wahrscheinlichkeit in erster Linie an der geringen Produktion von O_3. Nach Weyl ist zur Sterilisierung 1 ^{cbm} guten Rohwassers 1 bis 3 ^{grm} O_3 erforderlich, für schlechtes zweimal soviel, wofür die Oxydierbarkeit des Wassers ausschlaggebend ist; Abraham und Marmier fordern 3 ^{mg} O_3, besser 4 bis 5 ^{mg} pro Liter Luft = ebenso viele Gramm pro Kubikmeter, Ohlmüller und Prall 3 bis 5 ^{grm} pro Kubikmeter Luft, ihnen schließt sich Erlwein mit seinen umfassenden Kenntnissen bezüglich der Wasserozonisierung an. Der mir zur Verfügung stehende Hausapparat lieferte aber nur durchschnittlich Mengen von 228·5 ^{mg} O_3 für 1 ^{cbm} Wasser und 313·05 ^{grm} für 1 ^{cbm} Luft, d. h. also nur etwa den 10. Teil der erforderlichen O_3-Menge.

Ein anderer Übelstand besteht darin, daß in der Mischdüse O_3 und Wasser nicht lange genug miteinander in Berührung gebracht werden. denn die Zeit, in welcher beide sich treffen, ist eine so kurze, kaum einige Sekunden dauernde, daß von einer innigen und erfolgreichen Einwirkung nicht die Rede sein kann; es fehlt eben der Moment, welcher bei Ozonisierungsanlagen im großen den endgültigen Erfolg mit herbeiführt, nämlich die Sterilisationstürme, in denen O_3 auf das Wasser intensiv und lange einwirken kann.



Die verbrauchte Stromstärke betrug zwischen 0·34 und 0·38 Ampère und 215 bis 240 Volt. Der ganze Betrieb des Apparates war relativ einfach, jedoch versagte er oft durch Schäden am Umformer oder Ozonentwickler selbst, so daß häufig Reparaturen erforderlich waren.

Während ich noch mit den Experimenten am „Ozonisator Otto" beschäftigt war, traf von einer anderen Firma eine günstig lautende Anpreisung auf einen Ozonisierungsapparat ein, der ebenfalls für den Hausgebrauch bestimmt war und an die Wasserleitung angeschlossen werden sollte. Der Apparat wurde uns von der Firma kostenlos zugestellt, trug den Namen „Zonhyd" und war folgendermaßen beschaffen:

An einem Brett, das senkrecht aufgehängt werden mußte, befand sich oben der eigentliche Ozonentwickler, der ohne Kühlvorrichtung mit einem schwarzen Blechkasten bekleidet war. Die Ozonentwicklung fand auch hier, wie bei dem ersten Apparat, zwischen mit Stanniol belegten Glasplatten statt. An der Unterseite des Apparates war ein längeres Aluminiumrohr angeschraubt, welches am anderen Ende an einer oben durchlochten Glasglocke befestigt war, die in dem Falz eines Aluminiumbechers saß, an dessen untere Öffnung das Ausflußrohr sich anschloß. Die Dichtung zwischen Glasglocke und Aluminiumbehälter erfolgte durch einen Bindfaden, der in den Falz hineingelegt war; durch einen federnden Bügel, welcher über die Glasglocke gespannt werden konnte, wurde letztere gegen die Bindfadendichtung gepreßt, so daß sie wasserdicht abschließen sollte. Die Glasglocke hatte an der Innenfläche breite Rinnen in spiraliger Anordnung, die gegen die obere Durchbohrung hin zuliefen. In die Mitte der Basis dieser Glaskuppel ragte das Ende der Wasserleitung, bestehend aus einem Metallrohr mit ganz kleiner Öffnung von etwa 1 ^{mm} Durchmesser, welche senkrecht nach oben sah. Durch einen Hebeldruck konnte nach Belieben Wasser zugelassen werden; hinter dem Hebel war die kurze Rohrverbindung mit dem Zapfhahn der Hauswasserleitung. Wurde dieser um $^3/_4$-Drehung geöffnet, so strömte das Leitungswasser nur bis zu der Hebelvorrichtung und erst wenn man auf den Hebel drückte, schoß das Wasser in dünnem Strahl durch die kleine Öffnung gegen die unregelmäßige Glaswand der Mischhaube und fiel von der Kuppe herab, so daß dadurch ein gewisses Vakuum in der Glocke erzeugt wurde, zumal der Abflußhahn durch eine Scheidewand und das herabfallende Wasser von außen einen luftdichten Abschluß hatte. Als elektrische Kraft diente auch bei diesem Apparat der Gleichstrom der städtischen Leitung von etwa 220 Volt, welcher durch denselben kleinen Umformer wie bei dem ersten Apparat in Wechselstrom verwandelt wurde und so unmittelbar in den Ozonisator gelangte; die Hebelvorrichtung zum Einlassen des Leitungs-



wassers diente gleichzeitig als automatischer Ein- und Ausschalter, d. h. es konnte nur Wasser entnommen werden, wenn gleichzeitig Ozon erzeugt wurde. Der Stromverbrauch sollte nach Angaben der Firma 0·1 Ampère betragen bei einer Stundenleistung von 150 Litern vollständig keimfreien Wassers. Auf der Anpreisung war ein Bericht über einen offiziellen Versuch des Gesundheitsamts und Laboratoriums der Stadt Paris einzusehen, welcher über den bakteriologischen Erfolg dieses Apparates Auskunft gab; danach waren im ozonisierten Wasser niemals Bact. coli gefunden worden, wenn das Rohwasser vor der Ozonisierung 13 bis 170 Colikeime pro Kubikzentimeter enthalten hatte und in der Stunde 120 Liter Reinwasser geliefert wurden. Es wurde noch empfohlen, bei Vornahme von Versuchen das Wasser erst kurze Zeit aus dem Apparat ablaufen zu lassen, damit das O_3 in der Glocke besser angesaugt würde.

Der ganze Apparat wurde an denselben Wasserhahn wie der vorige angeschlossen und die Leitung bei allen Versuchen um eine $^3/_4$-Drehung geöffnet gehalten. Das Wasser konnte künstlich in derselben Weise durch Zusatz von Bact. coli in den Bakterienkasten verunreinigt werden. Es lag nun zunächst daran festzustellen, wieviel Wasser der Apparat „Zonhyd" in der Stunde zu liefern imstande war; dabei ergab sich, daß etwa 930 ccm in der Minute abliefen, die mit rund 200 ccm Ozonluft vermischt waren; es gingen also pro Stunde nur 55·8 Liter Wasser und 12 Liter Ozonluft aus dem Apparat oder 1 cbm Wasser wurde in etwa 18 Stunden, 1 cbm Ozonluft in etwa 83 Stunden geliefert. Die Leistung bezüglich des sterilisierten Wassers war also etwa 3 mal geringer als angegeben wurde und auch die Saugkraft der Mischhaube ließ vieles zu wünschen übrig. Demgemäß fiel auch die Messung der angesaugten O_3-Menge sehr gering aus. Ich will noch vorher erwähnen, daß die Dichtung der Glasglocke durch einen Hanffaden nicht genügte, es träufelte an verschiedenen Stellen Wasser heraus und es konnte deshalb auch Luft von außen eindringen; um diesen Übelstand zu beseitigen, schmierte ich den Falz des Aluminiumbehälters mit Plastilin aus und drückte die Glasglocke fest hinein, so daß dadurch ein völlig hermetischer Abschluß erreicht wurde. Um die gelieferten O_3-Mengen zu bestimmen, schaltete ich zwischen Ozonerzeuger und Mischhaube eine kleine Gaswaschflasche ein, in die 40 ccm 5 prozent. Jodkalilösung gefüllt wurden, durch welche die Ozonluft hindurchstreichen mußte. Mehr Jodkalilösung konnte nicht genommen werden, weil die Saugkraft die höhere Flüssigkeitssäule einfach nicht zu überwinden imstande war. Die Berechnung des O_3 fand in derselben Weise, wie oben erwähnt, statt; es ergaben sich dabei folgende Resultate, die aus Tabelle IV ersichtlich sind:



Tabelle IV.

Durchleitungszeit	Es strömen dabei aus: Wasser ccm	Luft ccm	Verbrauchte n/100 Thiosulf. ccm	Titer der n/100 Thiosulf.	Ozon mg	O_3 berechn. auf 1 cbm Wasser mg	O_3 berechn. auf 1 cbm Luft mg
5 Min.	4650	1000	1·6	10·7	0·36	77·4	360·0
5 „	4650	1000	1·5	10·7	0·33	70·9	330·0
5 „	4650	1000	1·0	10·7	0·22	47·0	220·0
3 „	2790	600	0·35	10·7	0·08	28·6	133·3
3 „	2790	600	0·4	10·7	0·09	32·2	150·0
3 „	2790	600	0·3	10·7	0·07	25·0	116·6
2 „	1860	400	0·15	10·7	0·03	16·1	75·0
10 „	9300	2000	0·7	10·7	0·15	16·1	75·0
8 „	7440	1600	0·3	10·7	0·07	9·4	43·7

Die vom Apparat „Zonhyd“ gelieferte O_3-Menge war demnach sehr großen Schwankungen unterworfen und ging mit der längeren Inanspruchnahme des Apparates etwa um das 8fache der anfänglich gelieferten Menge zurück. Die neun O_3-Bestimmungen der Tabelle machte ich nämlich an einem Vormittage, indem ich zwischen jedem Versuch eine Pause von mehreren Minuten bis zu $^1/_4$ Stunde ließ. Der letzte Versuch beendete sich gewissermaßen von selbst, indem nach 8 Minuten langer Ozonisierung ein Defekt im Kondensator des Apparates eintrat. Berechnet man nur den Durchschnitt aus den drei ersten Versuchen, wo der Apparat noch nicht überanstrengt war, so ergibt sich pro Kubikmeter Wasser die minimale O_3-Menge von 65·1 mg und pro Kubikmeter Luft von 300 mg.

Ich glaube, es dürfte durchaus nicht ratsam sein, einen Apparat, der in so kurzer Zeit sich erschöpft, für den praktischen Gebrauch zu empfehlen, zumal er im Haushalt doch größere Leistungen bezüglich der gelieferten Wassermenge aufweisen müßte als die wenigen Liter (rund 50), welche er bei den Versuchen der Tabelle im ganzen produzierte.

Um über die bakteriologische Leistung des „Zonhyd“-Apparates Aufschluß zu erhalten, verfuhr ich genau so wie bei dem ersten Apparat, indem ich zunächst reines Leitungswasser benutzte und dann letzterem mit Hilfe des eingeschalteten Eisenkastens beliebige Mengen von Bact. coli zufügte. Die Verarbeitung und Prüfung der angelegten Gelatinerollröhrchen und der Gärungsröhrchen geschah genau in derselben Weise wie oben angegeben. Tabelle V veranschaulicht die bakteriologischen Resultate des Apparates „Zonhyd“.



Tabelle V.

a) Reines Leitungswasser.

Röhrchen	Wasserprobe ccm	Keime pro ccm nach 48 Std.	Keime pro ccm nach 72 Std.	Gärungsröhrchen ccm	Nach 24 Std.	Kulturell	Ampère
A I[1]	1·0	45	52	10	Gärung	atypisches Coli	—
A_1	1·0	45	49	10	blau	kein Coli	0·23
A_3	1·0	7	12	10	„	nicht steril	0·23
A_5	1·0	0	0	10	„	steril	0·23
A_8	1·0	0	0	10	„	„	0·25
A_{10}	1·0	0	2	10	„	kein Coli	0·25
A II	1·0	37	48	10	leicht rötl., kein Gas	„ „	—
b) Leitungswasser und 1/10 Öse Coli.							
B I	0·5	544		10	Gärung	Coli	—
B_1	0·5	320		10	„	„	0·23
B_3	0·5	350		10	„	„	0·23
B_5	0·5	8		10	blau	kein Coli, nicht steril	0·24
B_8	0·5	22		10	Gärung	Gärung	0·25
B_{10}	0·5	202		10	„	„	0·25
B II	0·5	364		10	„	„	—
c) Leitungswasser und 1/2 Öse Coli.							
C I	0·2	12 000		10	Gärung	Coli	—
C_1	0·2	1 110		10	„	„	0·24
C_3	0·2	70		10	„	„	0·25
C_5	0·2	45		10	„ erst nach 48 Stunden	„	0·24
C_8	0·2	225		10	„	„	0·24
C_{10}	0·2	2 200		10	„	„	0·25
C II	0·2	16 320		10	„	„	—
d) Leitungswasser und 1 Öse Coli.							
D I	0·1	35 200		10	Gärung	Coli	—
D_1	0·1	16 960		10	„	„	0·24
D_3	0·1	3 840		10	„	„	0·24
D_5	0·1	2 200		10	„	„	0·24
D_8	0·1	14 720		10	„	„	0·24
D_{10}	0·1	890		10	„	„	0·24
D II	0·1	52 800		10	„	„	—

[1] Die römischen Indices bedeuten Wasserproben vor und nach dem Ozonisieren, die arabischen geben die Minuten an, nach denen während des Ozonisierens Proben genommen wurden.

Die gelieferte Wassermenge beträgt 930 ccm pro Minute oder in jedem Versuch von 10 Minuten Dauer 9·3 Liter.

Bei Benutzung reinen Leitungswassers mit einem Keimgehalt von 45 Keimen pro Kubikzentimeter war der Apparat „Zonhyd“ imstande nach einer Tätigkeit von 5 bis 8 Minuten das Wasser zu sterilisieren, auch in den Probemengen von 10 ccm. In den anderen Proben hatte zwar eine Abnahme der Keimzahl stattgefunden, eine völlige Sterilität war jedoch nicht erzielt, auch nicht in 1 ccm Wasser. In dem künstlich durch Bact. coli infizierten Leitungswasser war zwar eine Verminderung der Keime bis zu einer gewissen Grenze zu bemerken, es blieben jedoch mit einer einzigen Ausnahme (B_5) stets in allen Proben Colibakterien am Leben, die Abtötung war nicht andauernd, nicht gleichmäßig und nicht vollständig. Der Strom betrug zwischen 0·23 und 0·25 Ampère.

Auffallend ist die Tatsache, daß sowohl beim Apparat „Zonhyd“ als auch beim „Sterilisator Otto“ die bakteriologisch günstigsten Resultate immer nach einer Betriebsdauer von 5 Minuten erreicht wurden. Der Grund dafür ist wahrscheinlich darin zu suchen, daß von beiden Apparaten in dieser Zeit am meisten O_3 geliefert oder angesogen wurde.

Die bakteriologischen Leistungen des „Zonhyd“ waren also etwas bessere als die des „Sterilisators Otto“, wenigstens bei nicht zu stark infiziertem, klaren Wasser, trotz der geringen gelieferten Ozonmenge, wahrscheinlich weil Wasser und O_3 in der Mischhaube des „Zonhyd“ länger miteinander in Berührung blieben als in der Mischdüse des ersten Apparates. Immerhin war die Saugkraft des „Zonhyd“ so gering, daß nur ein Teil des vom Apparat gebildeten O_3 in die Mischhaube hineingesogen wurde. Die Stundenleistung stand hinter der des ersten Apparates um etwa das 3- bis 4 fache zurück.

So muß auch das Endurteil über den „Zonhyd“-Apparat auf Grund der mit ihm veranstalteten Versuche dahin lauten, daß er nicht mit absoluter Sicherheit und Regelmäßigkeit Keime abzutöten imstande ist, wenn auch gern zugegeben werden kann, daß eine gewisse Keimverminderung in fast allen Proben auch in den künstlich mit Coli infizierten stattgefunden hat. Auch dieser Apparat dürfte für den Hausgebrauch bei eingetretenen oder zu befürchtenden Epidemien keinen sicheren Schutz vor der Gefahr einer Infektion gewähren, er würde unter Umständen sogar die Hausbewohner mehr gefährden, wenn sie im Vertrauen auf seine Leistung andere Vorsichtsmaßregeln außer acht ließen.

Es muß noch besonders hervorgehoben werden, daß beide Apparate erhebliche Fehler und Mängel bezüglich ihrer technischen Ausrüstung aufwiesen, infolgedessen einerseits ein häufiges Versagen im Betrieb stattfand und andererseits



wiederholte Reparaturen erforderlich wurden. Zurzeit ist die technische Minderwertigkeit der Hausozonisierungsapparate noch als so groß zu bezeichnen, daß nicht nur ihre praktische Verwertbarkeit, sondern auch ihre weitere Existenz in Frage gestellt werden muß. So gut und sicher wie die Ozonanlagen in Großbetrieben arbeiten, so unzuverlässig sind die kleinen Hausozonisierungsapparate.

Zusammenfassung.

1. Die mit zwei Hausozonisierungsapparaten angestellten Versuche zur Sterilisierung klaren Leitungswassers hatten nicht den bakteriologischen Erfolg, welchen man verlangen muß, um die Apparate für den praktischen Gebrauch empfehlen zu können.

2. Die Ursache für die schlechten Leistungen lagen begründet:

a) in der zu geringen Lieferung von O_3 — nur $^1/_{10}$ der verlangten Menge,

b) in der zu kurzen Zeit, während welcher das O_3 mit dem Wasser in Berührung war.

3. Den Apparaten haften noch Mängel technischer Art an, welche eine Sicherheit der Wirkung nicht zulassen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Baehr, *Diese Zeitschrift.* Bd. LVI. S. 113.
2. O. Brunck, *Zeitschrift für angewandte Chemie.* 1903. S. 894.
3. Derselbe, *Bericht der deutschen chem. Gesellschaft.* Bd. XXXIII. S. 1832.
4. W. Cramer, *Gesundheitsingenieur.* 1909. Nr. 29. S. 496.
5. J. Dale, *Ebenda.* 1910. Nr. 24. S. 447.
6. O. Daske, *Deutsche Vierteljahrsschrift f. öffentl. Gesundheitspfl.* Bd XLI. S. 385.
7. Eijkmann, *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. I. Bd. XL. S. 155.
8. A. C. Erlandsen und L. Schwarz, *Diese Zeitschr.* Bd. LXVII. S. 391.
9. G. Erlwein, *Journal f. Gasbeleuchtung u. Wasserversorgung.* 1903. Nr. 43. S. 883 u. Nr. 44. S. 904.
10. Derselbe, *Gesundheitsingenieur.* 1908. Nr. 23. S. 357.
11. Derselbe, *Ebenda.* 1910. Nr. 25. S. 457.
12. Derselbe, *Gesundheit.* 1911. Nr. 6. S. 154.
13. Derselbe, *Ebenda.* 1906. S. 66.
14. Derselbe, *Gesundheitsingenieur.* 1906. Nr. 6. S. 106 u. Nr. 8. S. 149.
15. Derselbe, *Journal f. Gasbeleuchtung u. Wasserversorgung.* 1901. S. 552 u. 574.
16. Derselbe, *Gesundheitsingenieur.* 1908. Nr. 13. S. 193.
17. St. Jahn, *Bericht der deutschen chem. Gesellschaft.* Bd. XLIII. S. 2319.
18. Kisskalt, *Diese Zeitschrift.* Bd. LXXI. S. 273.
19. F. Krull, *Journal f. Gasbeleuchtung u. Wasserversorgung.* 1901. S. 102.
20. F. Kuckuk, *Ebenda.* 1910. Nr. 9. S. 197.
21. Ladenburg u. Quasig, *Bericht d. deutschen chem. Gesellsch.* Bd. XXXIV. S. 1184.
22. A. Lübbert, Ref. *Hygien. Rundschau.* Jahrg. XXI. Nr. 15. S. 891.
23. Derselbe, *Techn. Generalanzeiger f. Städte u. Gemeinden.*
24. Derselbe, *Gesundheitsingenieur.* 1907. S. 793.
25. B. Marmier, *Bulletin de l'Institut Pasteur.* 1911. Nr. 21.
26. M. Neisser, *Arbeiten a. d. Königl. Inst. f. exper. Therapie.* 1908. Hft. 4.
27. Ohlmüller, *Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspfl.* Bd. XXXVI. S. 132.
28. Derselbe, *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* Bd. VIII. S. 229.
29. Ohlmüller u. Prall, *Ebenda.* Bd. XVIII. S. 417.
30. Pflanz, *Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin.* 1903. Bd. XXVI. Suppl. II. S. 141.



31. L. Piras, *Hygien. Rundschau.* Jahrg. XXI. Nr. 6. S. 322.
32. Proskauer u. Schüder, *Diese Zeitschrift.* Bd. XLII. S. 293.
33. Rideal, *Deutsche Vierteljahrsschrift f. öffentl. Gesundheitspflege.* Bd. XLI. Suppl. S. 494.
34. K. Schreiber, *Mitteilungen aus der Königl. Prüfungsanstalt für Wasserversorgung u. Abwässerbes.* Hft. 6. S. 60.
35. Schüder u. Proskauer, *Diese Zeitschrift.* Bd. XLI. S. 227.
36. L. Schwarz, *Gesundheitsingenieur* 1910. Nr. 24. S. 448.
37. G. Sonntag, *Diese Zeitschrift.* 1890. S. 95.
38. O. Spitta, *Mitteilungen aus der Königl. Prüfungsanstalt für Wasservers. u. Abwässerbes.* Hft. 4. S. 176.
39. Weber u. Kausch, *Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. LI. S. 362.
40. Th. Weyl, *Ebenda.* Abt. I. Bd. XXVI. S. 15.
41. Derselbe, *Journal f. Gasbeleuchtung u. Wasserversorgung.* 1899. S. 809 u. 826.
42. K. Ziegenberg, *Gesundheit.* 1912. S. 115.

[Aus dem bakteriologischen Institut der Kaiserl. Universität zu Moskau.]
(Direktor: Privatdozent Dr. W. Kedrowsky.)

Zur Frage über das Verhältnis des Bacillus leprae Hansen zu einigen bei Lepra gezüchteten Mikroorganismen.

Von

Dr. J. **Kritschewsky** und Dr. **O. Bierger**,
Assistenten am Institut.

Seit der Entdeckung des Lepraerregers im Jahre 1879 beobachten wir eine ganze Reihe von Versuchen, diesen Erreger in einer Reinkultur zu züchten und die Lepra experimentell bei Tieren hervorzurufen. Wenn, abgesehen von einer Menge derartiger Versuche, diese Frage bis jetzt noch offen ist, so ist nach unserem Erachten die Ursache dafür in zwei Umständen zu suchen: einerseits in der Schwierigkeit, die in Natur der Frage liegt und welche durch die auffallende Ähnlichkeit des Leprabacillus mit dem Tuberkelbazillus, sowie durch die große Ähnlichkeit der durch beide Bazillenarten manchmal hervorgerufenen Veränderungen bedingt ist; andererseits aber in einigen dogmatischen Ansichten, die sich in der Wissenschaft eingewurzelt haben und die der vorurteilslosen Einschätzung der erhaltenen Resultate im Wege standen.

Besonders müssen wir hier auf die fatale Rolle hinweisen, welche die Ansicht über die Säurefestigkeit in der Geschichte der Frage gespielt hat; in dieser Säurefestigkeit erblickte man eine wichtige, beständige Eigenschaft, die als Klassifikationsprinzip dienen mußte. Diese zum Dogma gewordene Ansicht wird allmählich entkräftet unter dem Einflusse von sich anhäufen-



den, ihr widersprechenden Tatsachen, und es steht zu erwarten, daß sie in absehbarer Zeit ein überwundener Standpunkt für die Wissenschaft wird. Die Rolle, die diese Ansicht gespielt hat, wird besonders klar beim Studium von einzelnen Versuchen, den Lepraerreger zu kultivieren, worauf wir im weiteren näher eingehen wollen.

Ohne die einzelnen Arbeiten ausführlich zu besprechen (Bordoni-Uffreduzzi, Gianturco, Babes, Campana, Ducrey, Levy, Czaplewsky, Spronk, Teich, Carasquilla, Barannikow, Kedrowsky, Van-Houtum, Hübert, Klitin, Karlinsky, Rost, Deycke, Duval, Williams, Bayon), werden wir hier versuchen, eine allgemeine Übersicht der erzielten Resultate zu geben.

Trotz der vielen Widersprüche in den einzelnen Mitteilungen kommt man bei näherem Studium dieser Arbeiten zur Überzeugung, daß die Mikroorganismen, die von einigen Forschern kultiviert worden sind, viel ähnliches miteinander haben und zuweilen sogar identisch sind. Unter Ausschluß von Forschern, wie Campana, Ducrey u. a., deren Versuchsresultate einen gesonderten Platz einnehmen, können wir feststellen, daß die Mehrzahl der Forscher, von verschiedenem Leprosematerial ausgehend, auf verschiedenem Nährboden einen Mikroorganismus kultiviert haben mit einer ausgesprochenen Neigung zum Polymorphismus, der einerseits mit dem Lepra- und Tuberkelbacillus, andererseits mit dem Diphtherie- und Pseudodiphtheriestäbchen große Ähnlichkeit zeigt und der sich von dem Bacillus leprae Hansen hauptsächlich durch seine verminderte Säurefestigkeit unterscheidet.

Illustrieren wir diesen Gedanken durch einige Beispiele.

Bordoni-Uffreduzzi ist es als erstem gelungen, im Jahre 1888 aus der Leiche eines Leprösen eine, sowohl morphologisch, als auch durch ihr Färbungsvermögen dem Lepraerreger sehr ähnliche Bazillenkultur zu züchten.

Im folgenden Jahre hat Babes zwei Bazillenarten kultiviert mit verschiedener Säurefestigkeit und einer großen Ähnlichkeit sowohl mit dem Hansen-Bacillus, als auch mit dem Diphtheriestäbchen; die Bazillen in dieser Kultur haben zweigförmige Gestalt ähnlich denen, die der Autor in den leprösen Geweben beobachtet hat.

Czaplewsky (1898), der aus dem Nasenschleim eines Kranken ein dem Bazillus Hansen sehr ähnliches, aber weniger säurefestes Stäbchen kultiviert hat, fand in alten Kulturen seines Bacillus gekörnte Formen (coccothrix) mit Kolbenbildungen an den Enden, und in Bouillon auch Zweigformen.

Spronk (1898) charakterisiert seine Kulturen als Stäbchen verschiedenartiger Form, welche in gleicher Weise sowohl dem Hansen-Bacillus, als auch dem Diphtherie- oder Pseudodiphtherie-Bacillus ähnlich war. Von dem Leprabacillus unterscheiden sie sich durch ihre geringere Säurefestigkeit.

Auf den großen Polymorphismus der von ihm gezüchteten Kulturen weist auch Barannikow hin (1899—1903); er gelangt zu dem Schluß, daß die verschiedenen Formen in seinen Kulturen den verschiedenen Bazillenformen in den Lepromen des Menschen vollständig entsprechen. Einerseits



sind die Bazillen Barannikows den tuberkulösen ähnlich, andererseits den Diphtheridien. Ihre Säurefestigkeit ändert sich mit dem Anwachsen der Kultur.

Die Bazillen von Hübert (1903) erinnern, wie letzterer selbst sagt, an Diphtheriebazillen; in alten Kulturen hat er Körnigkeit, Kolbenbildungen und Zweigformen beobachtet. Im Vergleich zum Leprabacillus unterscheiden sich die Stäbchen von Hübert durch kleinere Säurefestigkeit, welche in weiteren Generationen sich noch mehr abschwächt.

Klitin (1903) hat einen einerseits dem Diphtheriestäbchen, andererseits einigen Vertretern der säurefesten Bakterien ähnlichen Bacillus kultiviert. In alten Kulturen hat der Autor Kornförmigkeit beobachtet.

Die Bazillen von Karlinsky (1903), die mit den leprösen große Ähnlichkeit zeigten, waren an einigen Stellen gekörnt und durch Kolbenbildungen charakterisiert.

Deycke-Pascha und Reschad-Bey (1905) haben in einem Falle eine Kultur von diphtherieähnlichen Bazillen, im anderen eine Kultur von zweigförmigen Bakterien und schließlich eine gemischte Kultur mit beiden Arten erhalten. Die Säurefestigkeit war unbeständig.

Die Kulturen von Kedrowsky (1900) bestehen aus drei Arten: zwei von ihnen gehören zur Gruppe der diphtherieähnlichen Bakterien, die dritte besteht aus sich verzweigenden Formen mit einem kleinen Gehalt von Stäbchen. Die zwei ersten Formen zeichneten sich durch eine partielle Säurefestigkeit aus, die dritte Form ist einigermaßen säurefest, aber nur in frisch gezüchteten Kulturen. Auch dieser Forscher, wie die vorigen, weist auf die außerordentliche Neigung seiner Kulturen zum Polymorphismus hin.

Von den Forschern, die in der letzten Zeit gearbeitet haben, erwähnen wir Duval (1910), der in vier Leprafällen säurefeste Bazillen gezüchtet hat, die durch ihren Polymorphismus an das Diphtheriestäbchen erinnert haben. Duval hat im darauffolgenden Jahre (1911) auf Nährboden mit Aminosäuren eine anfangs farblose Kultur gezüchtet, bei der sich nachher ein orangefarbiges Pigment gebildet hat.

Rost (1911) hat säurefeste Bazillen kultiviert, die ein orangefarbiges Pigment erzeugt haben; bei weiteren Generationen ändert sich die Säurefestigkeit in Abhängigkeit von der Art des Nährbodens.

Williams (1911) kultiviert in fünf Fällen von Lepra zwei Bakterienarten: eine dem Streptothrix Deycke ähnliche, die andere erinnert an den Bacillus von Rost. Williams glaubt, daß beide Bakterienarten identisch sind, und daß sie wegen der Verschiedenheit des Nährbodens, auf welchem sie gezüchtet waren, nur morphologisch variieren.

Bayon (1912) hat von einem Lepraknoten ein Stäbchen kultiviert, welches vollkommen dem Stäbchen von Kedrowsky ähnlich ist: das Stäbchen ist säurefest, zuweilen zweigförmig und wächst schnell in Gestalt eines klebrigen, weißen Beschlags; von demselben Leprafall hat der Autor zweimal einen diphtherieähnlichen, polymorphen, auch säurefesten Mikroorganismus erhalten.

Aus diesem kurzen Überblick sehen wir, daß die Mehrzahl der Autoren auf die große Ähnlichkeit der von ihnen erhaltenen Mikroorganismen mit



dem Bacillus leprae Hansen, welcher auch durch einen gewissen Polymorphismus in den Geweben charakterisiert ist, hinweisen, gleichzeitig aber betonen, daß ihre Bakterien eine geringere Säurefestigkeit zeigten, besonders in alten Kulturen, wo dieselbe zuweilen ganz verschwindet.

Dieser Umstand, nämlich die erniedrigte Säurefestigkeit der erhaltenen Mikroorganismen, bildete das hauptsächlichste Hindernis für die Identifizierung mit dem Bacillus leprae, ungeachtet der großen Ähnlichkeit in ihren übrigen Eigenschaften. Die Säurefestigkeit einiger Bakterienarten erschien als ein beständiges und charakteristisches Kennzeichen, und eine Verminderung oder vollständige Abwesenheit der Säurefestigkeit bei den erhaltenen Bakterien war genügend, um irgendwelche Verwandtschaft mit dem Lepraerreger auszuschließen. Der entschiedenste Vertreter dieser Ansicht ist Babes; er hält die von verschiedenen Autoren, und auch von ihm selbst erhaltenen Mikroorganismen für Diphtheridien, die sich nach seiner Meinung in den Hautlepromen häufig befinden.

Diese alte Ansicht über die ausschlaggebende Bedeutung der Säurefestigkeit wurde wankend. Mehrfache Beobachtungen zeigen, wie unbeständig die Säurefestigkeit ist, wie sehr sie mit dem Anwachsen der Kultur sich ändert, und in welchem Maße sie von der beim Versuch verwendeten Tierart und auch von der Zusammensetzung des Nährbodens abhängig ist, und wie die verloren gegangene Säurefestigkeit durch Hindurchführung des Mikroorganismus durch ein Tier wieder hergestellt werden kann. Mit dem Sturz dieser Ansicht fällt eines der wichtigsten Hindernisse, einige von den erhaltenen Kulturen als Lepraerreger zu betrachten. Ebenso alt, wie die Versuche, den Lepraerreger zu kultivieren, sind auch die Bemühungen, die Lepra auf Tiere zu übertragen. Aber die fatale Ähnlichkeit des Leprabacillus mit dem Tuberkelbacillus stand auch hier der richtigen Abschätzung der erhaltenen Resultate im Wege. Schon lange beobachtet man, daß in den Leichen von Leprösen manchmal Veränderungen auftreten, die den tuberkulösen Veränderungen auffallend ähnlich sind. Da aber die Riesenzellen vom Typus Langhans und die käsige Degeneration als für Tuberkulose spezifisch betrachtet worden waren, so wurden alle solche Fälle für gemischte Erkrankungen erklärt, gleichsam eine Kombination von Lepra mit Tuberkulose. Ein besonders eifriger Verteidiger dieser Ansicht war Hansen. Er hat behauptet, daß in reinen Leprafällen niemals tuberkuloseähnliche Veränderungen festgestellt werden. — und seine unbestrittene Autorität in dieser Frage hat alle Einwände zum Schweigen gebracht. Wenn es einigen Forschern (Melcher und Ortmann, Wesener, Wnukow, Thiroux, Hübert, Klitin) gelungen ist, mit von Leprakranken erhaltenem Material, oder mit von ihnen erhaltenen Kulturen Tiere anzustecken, so wurden diese Resultate vom



herrschenden Gesichtspunkte bewertet, und das pathologo-anatomische Bild dieser Erkrankungen: die tuberkelartigen Knoten mit Riesenzellen, die käsige Degeneration, die große Anzahl von säurefesten Bazillen in den Zellen — alles erklärte man für Tuberkulose; nach den damals herrschenden Ansichten haben alle diese Autoren mit spontaner tuberkulöser Infektion zu tun gehabt. Aber allmählich haben sich Tatsachen gehäuft, die zum Sturze der Ansichten Hansens führten. Einerseits hat sich herausgestellt, daß die für die Tuberkulose als charakteristisch betrachteten Riesenzellen auch in anderen Granulomen erscheinen können, wie zum Beispiel um fremdartige Körper herum; daß die käsige Degeneration auch in Gummen erscheinen kann, daß schließlich die ihrem Wesen nach den Bazillen von Koch sehr ferne stehenden Bakterien, z. B. Bac. pseudotuberculosis rodentium tuberkuloseähnliche Veränderungen hervorrufen können.

Gleichzeitig mit dem Angeführten wurden weitere Mitteilungen veröffentlicht (Ramon y Kajal, Schäffer, Brutzer, Dohi, Hodara, Darier, Montgomery, Jadasshon, Klingmüller, Arning, Blaschko, Rikli und andere), nach welchen bei Lepra tuberkuloseähnliche Veränderungen auftreten können; besonders häufig sind solche Beobachtungen in Fällen von Nervenlepra gemacht worden.

Alle diese Tatsachen haben die herrschenden Ansichten stark erschüttert und Hansen selbst scheint in der letzten Zeit bereit zu sein, einige Zugeständnisse zu machen.

Daher ist jetzt das Interesse für die an Tieren erhaltenen Veränderungen wieder erwacht. Einerseits werden die Berichte früherer Forscher einer kritischen Betrachtung unterzogen, andererseits werden mehr oder minder gelungene Versuche unternommen, die Lepra auf Tiere zu übertragen. Wie vorher, haben die Untersuchungen zwei Wege eingeschlagen: einige Forscher haben durch Infizierung von Tieren mit Lepramaterial (Sugai, Stanziale) Veränderungen erhalten, die den von früheren Autoren beschriebenen ähnlich sind; andere impfen die Tiere mit von ihnen bei Lepra gezüchteten reinen Kulturen von Mikroorganismen; zu diesen Arbeiten gehört auch die Arbeit von Kedrowsky, dem es gelungen ist, bei Tieren nicht nur tuberkuloseähnliche Veränderungen hervorzurufen, sondern auch Veränderungen, die sehr an das Bild der Menschenlepra erinnern; weiter die Arbeit von Duval (1911), der menschenlepraähnliche Veränderungen erhalten hat (wir haben leider diese Arbeit nicht im Originale gehabt), und schließlich die kürzlich erschienene Arbeit von Bayon (1912), der bei Tieren Veränderungen erhalten hat, die nach seinen eigenen Worten mit denen von Kedrowsky vollkommene Ähnlichkeit haben.



Das ist in kurzen Zügen, ohne auf Vollständigkeit Anspruch zu machen, die Geschichte der aufgeworfenen Frage. Sie zeigt, daß die Frage über den Lepraerreger in der letzten Zeit große Fortschritte gemacht hat, immerhin aber noch zu keiner endgültigen und von allen anerkannten Lösung gekommen ist.

Der Umstand, auf welchen wir schon wiederholt hingewiesen haben, nämlich die auffallende Ähnlichkeit zwischen dem Lepraerreger und Kochs Stäbchen einerseits und den Diphtheridien andererseits, war für die Beantwortung der Frage vom rein morphologischen Standpunkte aus betrachtet ein Hindernis. Daher ist es ganz verständlich, daß man sich schon seit längerer Zeit bemüht, die Frage in anderer Weise zu lösen, und daß man versucht, sie durch feinere Methoden der Immunitätsforschung zu beantworten.

Den letzteren Weg haben auch wir gewählt zur Lösung der uns interessierenden Frage über das Verhältnis des Hansen-Bacillus zu einigen bei Lepra gezüchteten Mikroorganismen. Zu unserer Verfügung standen folgende zwei Mikrophiten: das Stäbchen, welches von Kedrowsky kultiviert worden war und welches uns von ihm in liebenswürdiger Weise überlassen wurde, und das Stäbchen von Duval, welches unser Institut von Bayon erhalten hat (Institut für Tropische Medizin zu London). Wir haben unser Augenmerk auf die feinste der Immunitätsreaktionen gerichtet, nämlich auf die Reaktion der Komplementverbindung. Nur in den Fällen, wo uns eine genügende Menge von Serum zur Verfügung stand, haben wir auch die Agglutinationsreaktion angewendet; da aber solche Fälle sehr selten waren, so haben wir den Schwerpunkt unserer Untersuchungen auf die erste Methode verlegt. Mit Hinblick auf die uns bekannte Literatur der Frage, müssen wir von vornherein die Arbeit von Spronk (27) erwähnen, welcher den von ihm bei Lepra gezüchteten Mikroorganismus mittels Serum von Leprösen agglutiniert und dabei bei Verdünnungen 1:60—1:1000 positive Resultate erhalten hat. Solche positive Resultate hat er in 9 Fällen erhalten, in 3 Fällen von Lepra anaesthetica aber — negative; Spronk gibt dabei an, daß mit Normalserum die Agglutination seiner Kultur bei einer Verdünnung 1:30 erfolgt. Babes (2) hat bei einigen seiner nicht sehr zahlreichen Versuche die Komplementablenkung bei Anwendung eines Antigens in Form eines alkoholischen und ätherischen Extraktes der bei Lepra gezüchteten Kultur erhalten. Schließlich experimentierte in der letzten Zeit Bayon (4) mit Serum von zwei Leprakranken und hat die Komplementbindung mit den Kulturen von Kedrowsky, Duval und Rost ausgeführt. Wir wollen die Methode und Resultate von Bayon ausführlicher besprechen, da seine Arbeit in direktem Ver-



hältnis zu unserer Arbeit und ihren Resultaten steht. Seine Antigene hat Bayon hergestellt durch abwechselungsweises Gefrierenlassen und Auftauen in destilliertem Wasser, was die Erzeugung eines spezifischen Antigens absolut garantiert, was aber nicht der Fall war bei den Antigenen, mit welchen Babes gearbeitet hat (auf diese Seite der Frage werden wir noch zurückkommen). Bayon hat sich der quantitativen Methode der Komplementablenkung von Dean bedient: es werden für jedes Serum vier Reihen von Reagensgläsern aufgestellt; in jeder Reihe ist die Antigenmenge beständig, während die Menge des Serums in jedem folgenden Reagensglas 2 mal kleiner ist als in dem vorhergehenden; das Antigen wird für die erste Reihe in einer seinem Titer gleichen Menge angewendet, in jeder weiteren Reihe ist die Menge 2 mal kleiner. Mit dem Serum des ersten Kranken (das erste Reagensglas in der Reihe Verdünnung 1:5) ist der Komplementablenkungsversuch mit den Kulturen von Kedrowsky und Duval angestellt worden, wobei die Kultur von Kedrowsky das Komplement gebunden hat, und zwar in der ersten Reihe bis zur Verdünnung 1:160, in der zweiten bis 1:80, in der dritten bis 1:40 und in der vierten bis 1:20; die Kultur von Duval hat das Komplement abgelenkt in der ersten Reihe bis zur Verdünnung 1:10, in der zweiten bis 1:5; in den beiden letzten Reihen ist eine vollständige Hämolyse erhalten worden. Mit dem Serum des zweiten Kranken wurden die Kulturen von Kedrowsky und Rost untersucht. Dabei ergab die Kultur von Kedrowsky die gleichen Resultate, wie im vorigen Versuch; die Dosis des Serums für das erste Reagensglas in der Reihe wurde gewählt in der Verdünnung 1:8; die Kultur von Kedrowsky hat dabei eine Hemmung gezeigt, und zwar in der ersten Reihe bis zur Verdünnung 1:64, in der zweiten bis 1:32, in der dritten und vierten bis 1:16; die Kultur von Rost (im ersten Reagensglas ist die Verdünnung des Serums 1:7) hat die Komplementbindung ergeben in der ersten Reihe bis zur Verdünnung 1:14, in der zweiten bis 1:7, in den übrigen zwei Reihen ist keine Komplementbindung konstatiert worden: Bayon hat sich entschieden für die Spezifität der Kultur von Kedrowsky ausgesprochen und hält sie für identisch mit dem Bacillus von Hansen.

Nach den Angaben von Bayon (die Literatur ist nicht angegeben) kommen Hunt und auch Ledingam mit Hilfe der Bestimmung des opsonischen Index zu den gleichen Schlüssen, nämlich, daß die Kultur von Kedrowsky für die Lepra spezifisch ist. Damit enden die wenigen Versuche, mit Hilfe der Immunitätsreaktionen das Verhältnis zwischen Hansens Bacillus und diesen oder jenen bei Lepra gezüchteten Mikroorganismen festzustellen.



In einem gewissen Zusammenhang mit unserer Arbeit stehen auch die Untersuchungen über die Komplementbindung mit Antigenen, die in verschiedener Weise direkt aus Produkten der leprösen Erkrankung des Organismus hergestellt worden waren; auf diese Arbeiten wollen wir zurückkommen bei der Analyse der Frage, inwieweit unsere Angaben und Resultate zusammenfallen mit denjenigen Angaben, die bei der Anwendung von Antigenen aus leprösen Granulomen erhalten worden sind.

Unsere Aufgabe war es, auf Grund eines möglichst großen Materials neben der Grundfrage über die Rolle der Mikroorganismen von Kedrowsky und Duval in der Ätiologie der Lepra sowohl das Verhältnis der beiden Mikroorganismen zueinander, als auch den Zusammenhang beider mit dem Kochschen Bacillus mittels paralleler Versuche mit Serum von Kranken und Tieren festzustellen.

Wir erachten es für notwendig, eine kurze Beschreibung der Kulturen zu geben, mit welchen wir gearbeitet haben. Das Stäbchen von Kedrowsky ist säurefest, wächst langsam auf Wassermannschem Nährboden, welcher gewöhnlich vom Autor angewendet wird, indem es einen klebrigen weißen Beschlag bildet. Dieses von dem Organismus eines Kranken in nicht säurefester Form gezüchtete Stäbchen hat bei Durchführung durch den Organismus eines Tieres (Kaninchen) die Säurefestigkeit wieder gewonnen.[1]

Das Stäbchen von Duval ist säurefest, wächst schneller als das von Kedrowsky auf Wassermannschem Nährboden und erzeugt ein helles Orangenpigment.

Gehen wir nun zur Beschreibung der von uns angewendeten Methodik über. Wir haben uns ausschließlich wässeriger, nach dem Prinzip von Leuchs (20) hergestellter Antigene bedient. Die Kultur auf dem festen Nährboden wird mit einer physiologischen Lösung ausgewaschen; die Aufschwemmung wird in eine dicht mit Kautschukpfropfen verschlossene Flasche gegossen und im Laufe von 24 Stunden auf einer Temperatur von 60 bis 65° gehalten; alsdann wird die Flasche mit dem Inhalt auf die gleiche Zeit in einen Schüttelapparat eingespannt; die Flüssigkeit wird in Zentrifugengläser übergefüllt und während 15 Minuten zentrifugiert; nachher wird die Flüssigkeit über dem Niederschlage abgegossen, wieder zentrifugiert und diese Operationen bis 5 mal wiederholt, worauf man die Flüssigkeit 2 mal durch Filtrierpapier filtriert.

Vor der Titration werden die Antigene mindestens während 1 Woche im Eiskeller in dunklen Flaschen mit eingeschliffenen, oder Kautschuk-

[1] Diese Varietät nennt der Autor in seiner Beschreibung „eine säurefeste Varietät". *Diese Zeitschrift.* Bd. LXVI.



pfropfen gehalten, da der Titer des Antigens nicht selten in den ersten Tagen nach der Herstellung sich ändert, was eine erneute Titration erfordert.

Als Beispiel führen wir die Herstellung eines der Antigene an: 4 Reagensgläser mit Kulturen von Duval wurden mit 20 ccm physiologischer Lösung gewaschen; auf Grund der Ergebnisse der Titration mußte man dieses Antigen verdünnen im Verhältnis 1:14, und der Titer hat sich erwiesen gleich 0·1 dieser Verdünnung.

Nach der Titration und endgültigen Verdünnung wird $^1/_2$ Prozent Phenol zugesetzt. Als Titer nimmt man die Hälfte der Dosis an, die allein für sich das Komplement nicht zu binden vermag.

In dem oben angeführten Beispiel haben 0·1 und 0·2 eine vollständige Hämolyse hervorgerufen, während 0·3 allein für sich ±, 0·4 + und 0·5 — 2 × ergab.

Der Titer wurde alle 2 Wochen kontrolliert. Von den 11 Antigenen, deren wir uns bedient hatten, wurde nur einer mit der Zeit etwas schwächer und einer erwies sich nach der Versendung per Eisenbahn verstärkt (das Zittern des Zuges spielte hier wahrscheinlich die Rolle eines Schüttelapparates). Alle Antigene wurden bei 3 bis 4° aufbewahrt und vor der Benutzung aufgeschüttelt. Antigene von den Kulturen Kedrowskys und Duvals wurden mit entsprechenden Serumarten von immunisierten Tieren kontrolliert.

Insgesamt verfügten wir über Serum von 28 Leprakranken, von denen sich 26 im Leprosorium zu Riga (Nr. 1 bis 26), und zwei Kranke (Nr. 27 und 28) im Mjasnizkaja-Krankenhaus und im Alten Katharinenkrankenhaus zu Moskau befinden.

Nr. 1. M. Ad., 52 Jahre alt. Lepra tuberosa. 12 Jahre krank. Knoten und Infiltrationen auf Gesicht, Händen, Füßen und Schleimhaut des Kehlkopfes. Wassermannsche Reaktion positiv. Behandlung: Nastin (seit mehr als 1 Jahre nicht mehr angewendet), Antileprol.

Nr. 2. Ja., 52 Jahre alt. Lepra tuberosa. 5 Jahre krank. Knoten und Infiltrationen auf Gesicht, Händen, Füßen und Schleimhaut des Kehlkopfes und Schlundes. Behandlung: Nastin (vor mehr als 1 Jahre unterbrochen) und Antileprol.

Nr. 3. A. K., 43 Jahre alt. Lepra tuberosa. 6 Jahre krank. Knoten auf Gesicht, Infiltrationen an den Extremitäten. Behandlung: Nastin (vor 1 Monat unterbrochen) und Antileprol.

Nr. 4. G. G., 44 Jahre alt. Lepra mixta. 6 Monate krank. Flecken und ausgesprochene Knoten an den Extremitäten; Anästhesie regionis nervi ulnaris. Behandlung: Nastin (vor 2 Monaten unterbrochen) und Antileprol.

Nr. 5. P. Kl., 56 Jahre alt. Lepra tuberosa. 11 Jahre krank. Infiltrationen und gesonderte Knoten an Händen und Füßen. Behandlung: Nastin (vor 3 Monaten unterbrochen) und Antileprol.



Nr. 6. J. J., 29 Jahre alt. Lepra mixta. 18 Jahre krank. Lepromen an beiden Augen. Infiltrationen und Knoten auf Gesicht und Extremitäten. Anästhesie n. ulnaris et peronei. Atrophia n. optici. Wassermannsche Reaktion positiv. Behandlung: Nastin (vor 1 Jahre unterbrochen) und Antileprol.

Nr. 7. M. K., 53 Jahre alt. Lepra tuberosa. 17 Jahre krank. Kolossale Knoten an Gesicht und Extremitäten, mitunter ulzerierte Knoten auf der Schleimhaut des Kehlkopfes und Schlundes. Wassermannsche Reaktion positiv. Behandlung: Nastin (vor 1 Jahre unterbrochen) und Antileprol.

Nr. 8. J. La., 23 Jahre alt. Lepra tuberosa. 6 Jahre krank. Knoten und Infiltrationen auf Gesicht und Extremitäten. Behandlung: Nastin (vor 1 Jahre unterbrochen) und Antileprol.

Nr. 9. M. Ki., 32 Jahre alt. Lepra mixta. 12 Jahre krank. Knoten und Infiltrationen auf Gesicht und Extremitäten; Anfangsstadium von Atrophie der Muskeln der oberen Extremitäten und Anästhesie n. ulnaris. Behandlung: Nastin (vor 1 Jahre unterbrochen) und Antileprol.

Nr. 10. E. Sch., 30 Jahre alt. Lepra tuberosa. 11 Jahre krank. Knoten und Infiltrationen auf Gesicht und Extremitäten. Wassermannsche Reaktion positiv. Behandlung: Nastin (vor 1 Jahre unterbrochen) und Antileprol.

Nr. 11. K. Zi. Lepra tuberosa. 7 Jahre krank. Kleine Knoten auf Gesicht und Extremitäten. Unbeträchtliche Atrophie der Muskeln der oberen Extremitäten. Behandlung: Nastin (vor $^1/_2$ Jahre unterbrochen) und Antileprol. Wassermannsche Reaktion positiv.

Nr. 12. M. Im., 56 Jahre alt. Lepra tuberosa. 11 Jahre krank. Infiltrationen auf Gesicht und Extremitäten. Knoten auf der Schleimhaut des Rachens. Behandlung: Nastin (vor 1 Jahre unterbrochen) und Antileprol.

Nr. 13. D. Tr., 40 Jahre alt. Lepra tuberosa. 14 Jahre krank. Knoten und diffuse Infiltrationen der Hände und Füße, oft ulzeriert. Lepromen der Augen. Ulcera atonica der Schienbeine. Knoten auf der Schleimhaut des Rachens. Wassermannsche Reaktion positiv. Behandlung: Nastin (vor 1 Jahre unterbrochen) und Antileprol.

Nr. 14. J. O., 25 Jahre alt. Lepra mixta. 9 Jahre krank. Knoten auf Gesicht und Extremitäten. Atrophie der Muskeln und Anästhesie in regione n. ulnaris et peronei. Wassermannsche Reaktion positiv. Behandlung: Nastin (vor $^1/_2$ Jahre unterbrochen) und Antileprol.

Nr. 15. G. La., 63 Jahre alt. Lepra nervorum. 20 Jahre krank. Atrophie der Muskeln der Hände und Füße. Anästhesie n. ulnaris, peronei et facialis. Leproma des rechten Auges. Wassermannsche Reaktion negativ. Behandlung: Nastin (vor 5 Wochen unterbrochen) und Antileprol.

Nr. 16. L. Ku., 61 Jahre alt. Lepra nervorum. 5 Jahre krank. Spuren von Flecken an Vorderarmen und Schienbeinen. Anästhesie der mit Flecken bedeckten Stellen. Wassermannsche Reaktion negativ. Behandlung: Nastin (vor 1 Jahre unterbrochen).

Nr. 17. H. Zi., 47 Jahre alt. Lepra nervorum. 5 Jahre krank. Isolierte Flecken auf dem rechten Ober- und Unterarm. Behandlung: Nastin (vor 1 Jahre unterbrochen) und Antileprol.



Nr. 18. A. A., 76 Jahre alt. Lepra nervorum. 4 Jahre krank. An den Stellen der früheren Flecken auf den Extremitäten und dem Rumpfe sind vitiligo zu beobachten. Wassermannsche Reaktion negativ. Behandlung: Nastin (vor 1 Jahre unterbrochen) und Antileprol.

Nr. 19. M. Ef., 47 Jahre alt. Lepra nervorum. 19 Jahre krank. Atrophie des ganzen Skeletts. Kontrakturen und Mutilationen der Finger und Zehen. Ulcera atonica der Finger. Wassermannsche Reaktion negativ. Nastin war nicht angewendet. Behandlung mit Antileprol.

Nr. 20. A. R., 77 Jahre alt. Lepra nervorum. 25 Jahre krank. Flecken an Händen und Füßen und Anästhesie auf den Fleckenstellen. Behandlung: Antileprol und Nastin (vor 1 Jahre unterbrochen). Wassermannsche Reaktion negativ.

Nr. 21. J. St., 42 Jahre alt. Lepra mixta. 31 Jahre krank. Lepromen auf Gesicht, Schienbeinen und Füßen. Kontrakturen der Finger und Zehen. Mutilationen der Finger. Atrophie und Anästhesie der oberen und unteren Extremitäten. Lepromen an beiden Augen; Phthisis oculorum. Wassermannsche Reaktion schwach positiv. Behandlung: Nastin (vor 1 Jahre unterbrochen).

Nr. 22. B. M., 31 Jahre alt. Lepra mixta. 12 Jahre krank. Knötchen und Infiltrationen auf Gesicht und Extremitäten. Atrophie der Muskeln des Vorderarmes und Schienbeines. Anästhesie N. ulnaris et peronei. Ulcera atonica der Zehen. Leproma auf dem linken Auge. Wassermannsche Reaktion positiv. Behandlung: Nastin (vor mehr als 1 Jahre unterbrochen) und Antileprol.

Nr. 23. M. Wo., 41 Jahre alt. Lepra mixta. 20 Jahre krank. Knoten mit Ulzerationen und Infiltrationen auf dem ganzen Körper. Atrophie der Muskeln des Vorderarmes und Schienbeines. Kontrakturen, Mutilationen und Ulcera atonica der Finger und Zehen. Ptosis der Augenlider. Behandlung: Nastin (vor 1 Jahre unterbrochen).

Nr. 24. J. L., 50 Jahre alt. 11 Jahre krank. Lepra tuberosa elevata. Glatte Infiltrationen an den oberen und unteren Extremitäten. Anschwellungen der Schienbeine und Fußwurzeln. Wassermannsche Reaktion positiv. Behandlung: Nastin (vor 1 Jahre unterbrochen).

Nr. 25. B. K., 28 Jahre alt. Lepra tuberosa. 8 Jahre krank. Glatte Infiltrationen, Tubera der Hände und Füße. Ulcus atonicum auf dem linken Schienbein. Phthisis oculorum. Wassermannsche Reaktion schwach positiv. Behandlug: Nastin (vor 1 Jahre unterbrochen).

Nr. 26. M. Eg., 22 Jahre alt. Lepra nervorum. 1 Jahr krank. Zwei Flecken auf dem Körper und Anästhesie n. ulnaris. Behandlung: Nastin und Antileprol.

Nr. 27. A. L., 33 Jahre alt. Lepra nervorum. Fühlt sich seit 8 Monaten krank, nachdem eine Anschwellung und Rötung der Nase sich bemerkbar machte, nachher hat die Kranke Flecken auf Nase, Backen und Extremitäten bemerkt, wo auch Anästhesie herrschte. Wassermannsche Reaktion schwach positiv. Behandlung: Neosalvarsan 2 mal 0·8 und 0·9.

Nr. 28. E. P., 56 Jahre alt. Lepra tuberosa. Fühlt sich seit 8 Monaten krank. Auf Händen und Füßen Lepromen. Facies leonina. Die Nerven



sind beim Berühren empfindlich. Bei der Untersuchung des Nasenschleimes und der Leprome, die beim Kranken ausgeschnitten war, hat man die Hansenstäbchen gefunden. Behandlung: Leprin, vier Injektionen 0·2, 0·5, 0·75, und 1·0. Nach der letzten Injektion am 4. Tage wurde beim Kranken Blut entnommen.

Der größte Teil unserer Arbeit wurde in Moskau am genannten Institut ausgeführt, der übrige Teil in dem prachtvollen von Hrn. Dr. Bieler organisierten Laboratorium im Leprosorium zu Riga, wohin einer von uns von dem Institut abkommandiert worden war.

Der größte Teil der Sera wurde direkt nach der Entnahme von den Kranken untersucht, ein Teil wurde nach Moskau gebracht und der Untersuchung unterzogen, da letztere infolge der kurzen Zeit der Abkommandierung in Riga nicht durchgeführt werden konnte. Die Versendung der Antigene nach Riga und der Sera von Riga nach Moskau wurde in Thermosapparaten mit Eis ausgeführt.

Hier müssen wir ganz entschieden darauf hinweisen, daß weder in den versandten Sera, noch im Serum der zwei in Moskau befindlichen Kranken in irgend einem Falle eine selbständige Hemmung der Hämolyse konstatiert werden konnte, wie das von verschiedenen Autoren bei den Arbeiten über Komplementablenkung bei Lepra oft behauptet wird, obwohl manche Serumarten erst 7 bis 10 Tage nach ihrer Ankunft in Moskau verwendet wurden, und obwohl mit dem Serum des Kranken (Nr. 28) erst nach Verlauf von mehr als 1 Monat nach der Blutentnahme einige Versuche angestellt wurden; zwei Serumarten aus Riga wurden sogar erst in Moskau direkt vor dem Versuche inaktiviert.

Wir müssen bemerken, daß Hr. Dr. Bieler gegen seinen eigenen Willen uns nur einen Teil seines großen klinischen Materials zur Verfügung stellen konnte, und daß in einigen Fällen die Serummenge leider ungenügend war, um uns instandzusetzen, die von uns angestrebten Versuche durchzuführen. Durch den gleichen Umstand, nämlich durch den Mangel an Serum in einigen Fällen, läßt sich die Verschiedenheit der Dosis in den Versuchen erklären.

Bevor wir zur Beschreibung unserer Versuche übergehen, müssen wir erwähnen, daß bei der Untersuchung gleichzeitig immer kontrolliert wurde, ob das Serum die selbständige Hämolysehemmung hervorrief oder nicht.

Vor der Anstellung des Versuches wurde das Komplement (Serum eines Meerschweinchens, Verdünnung 1:10) titriert bei Gegenwart von gleichen Mengen von hämolytischem Kaninchenserum und von 5 prozentiger Aufschwemmung von Hammelbluterythrozyten (1 ^{ccm}); sowohl die Komplementtitration, als der Versuch selbst wurden bei 5 ^{ccm} der Gesamtmenge ausgeführt:



die 5 prozentige Aufschwemmung war nicht aus dem Niederschlage der Erythrozyten hergestellt, sondern von dem gesamten Volumen des defibrinierten Hammelblutes (Vollblut), welches 4- bis 5 mal ausgewaschen und wiederholt mit physiologischer Lösung bis zum ursprünglichen Blutvolumen nachgefüllt wurde. Für den Versuch wurde die Komplementdosis angewendet, die in der Reihenfolge unmittelbar auf die Dosis folgt, welche nach 30 Minuten bei 37° eine vollständige Hämolyse hervorruft. Das hämolytische Kaninchenserum wurde in einem dreifachen Titer verwendet. Die Reagensgläser wurden vor dem Zusatz des hämolytischen Systems $1^1/_2$ Stunden, nach dem Zusatz noch 1 Stunde im Brutschranke gehalten.

Es bleibt uns noch übrig, die Art der Bezeichnung für die Versuchsresultate zu erwähnen, deren wir uns in dieser Arbeit bedient haben und mittels welcher jedes Reagensgläschen am nächsten Morgen nach 18- bis 20 stündigem Stehen im Eisschranke notiert wurde.

Tabelle I.

++++	Vollständige Hemmung: die Flüssigkeitssäule ist nicht oder sehr schwach gefärbt und der Niederschlag besitzt das gleiche Volumen, wie im Kontrollröhrchen mit 4 ccm der physiologischen Lösung und 1 ccm der Erythrozytensuspension.
+++	Unvollständige Hemmung: die Flüssigkeitssäule ist gefärbt, aber nicht so stark, wie im Kontrollröhrchen mit vollständiger Hämolyse, und der Niederschlag ist ziemlich stark und dicht.
++	Partielle Hemmung: die Flüssigkeitssäule ist stark gefärbt; der Niederschlag ist leicht mit dem Auge zu sehen und ist stärker rot gefärbt, als die Flüssigkeit.
+	Sehr schwache Hemmung: der Niederschlag ist hauptsächlich beim Aufheben des Gläschens und beim Betrachten von unten zu sehen; der Niederschlag hat die gleiche Färbung, wie die Flüssigkeit.
±	Spuren von Hemmung: der Niederschlag ist ohne Aufschütteln nicht zu sehen; er erscheint beim Aufschütteln in Form eines Wölkchens, was im Kontrollröhrchen mit vollständiger Hämolyse nicht zu beobachten ist.
—	Vollständige Hämolyse.

Wir erachten es für notwendig, etwas ausführlicher zu erklären, warum wir außer den Antigenen aus den Kulturen Kedrowskys und Duvals, die unserer Arbeit zugrunde lagen, auch die Kulturen Butterbacillus Korn I und B. typhi abdominalis in den Kreis unserer Versuche gezogen haben. Die Ursache dafür liegt in einer ganzen Reihe von Tatsachen aus der Literatur, die darauf hinweisen, daß das lepröse Serum die Fähigkeit besitzt, mit ganz verschiedenen bakteriellen Antigenen eine nicht spezifische Komplementablenkung zu geben. Es bildete sich fast eine paradoxe Theorie über diese universelle Fähigkeit, die Komplementbindung zu geben.

So z. B. behaupten **Frugoni** und **Pisani** (12), indem sie sich auf das Vorhandensein der Komplementbindung mit Tuberkulin in dem nicht tuberkulösen Organismus des Leprösen stützen, daß man bei der Komplementablenkung mit bakteriellen Antigenen sehr vorsichtig sein muß, da die Reaktion bei den Leprösen von den nicht spezifischen Eigenschaften ihrer Sera abhängen kann. **Kleinschmidt** (18) spricht auch von der Fähigkeit des Serums der Leprösen mit verschiedenen Antigenen die Komplementbindung zu geben, als von einer allgemeinen Eigenschaft des Serums dieser Kranken. Eine solche Theorie ist, wie bekannt, nur hinsichtlich Lepra aufgestellt worden, und diese Theorie widerspricht unseren Begriffen über die Spezifität der Antikörper. Aber welche Tatsachen haben diese Theorie ins Leben gerufen und welche Existenzberechtigung hat sie? Ohne Zweifel haben bei dem Aufbau dieser Ansicht jene Arbeiten eine große Rolle gespielt, welche, von **Eitners** Arbeit an, die unzweifelhafte Tatsache der positiven **Wassermann**schen Reaktion bei vielen Fällen von Lepra, insbesondere von Lepra tuberosa, aufgestellt haben, wobei die Ansteckung durch Lues sicher ausgeschlossen war. Da einige Autoren noch bis heute die Antigene bei der **Wassermann**schen Reaktion mit spezifischen Antigenen von bestimmter bakterieller Natur vergleichen, so ist es natürlich, daß das Vorhandensein der Komplementablenkung mit einer solchen bakteriellen Individualität als Beweis für die nicht spezifischen Eigenschaften des leprösen Serums dienen könnte. In der Tat aber erklärt sich diese Erscheinung in anderer Weise: die komplizierten Komplexe, die als Antigene bei der **Wassermann**schen Reaktion Verwendung finden, enthalten Lipoide, die anscheinend die Rolle eines Antigens sensu proprio spielen; diese Lipoide geben die Komplementbindung mittels ihnen entsprechender zufällig identischer Antilipoiden, die als Produkte jener Granulomen entstanden sind, welche trotz verschiedener morphologischer Konstruktion doch zu den leprösen, wie auch luetischen Erkrankungen gehören. Eine ähnliche Ansicht über das Wesen der **Wassermann**schen Reaktion bei Lepra spricht auch **Kaplan** (14) aus. Daß bei Lepra die **Wassermann**sche Reaktion parallel mit der Intensität sich bildender pathologischer Produkte verläuft, kann man daraus ersehen, daß nach den Literaturangaben, in Fällen von Lepra tuberosa et mixta die **Wassermann**sche Reaktion hauptsächlich ein positives Resultat ergibt, während der Prozentsatz der positiven **Wassermann**schen Reaktion bei Lepra nervorum, wo Krankheitserreger und pathologische Produkte in geringer Zahl vorhanden sind, sehr niedrig ist.

In einen gewissen Zusammenhang mit der **Wassermann**schen Reaktion bei Lepra kann die von **Frugoni** und **Pisani** (12) nachgewiesene Tatsache der Komplementablenkung mit den Antigenen aus Sarkomen



und Karzinomen (seine Fälle 1, 4, 6, 8, 11) gestellt werden; hier haben wir, wie man wohl annehmen darf, eine Tatsache derselben Art: Komplementbindung mit den Lipoiden der Geschwülste; in der Tat, in allen Fällen, in denen sich ein positives Resultat mit den Antigenen aus Geschwülsten ergab, ließ sich auch eine positive Wasssermannsche Reaktion beobachten. Es scheint uns, daß die beigebrachten Überlegungen durch die Arbeit von Masslakowetz und Liebermann (21) bestätigt werden; letztere haben bei ihren Arbeiten mit wässerigen Antigenen aus luetischer Leber nur in einem (Nr. 9) aus 20 Fällen von Lepra ein positives Resultat der Wassermannschen Reaktion bekommen; die Autoren sind der Ansicht, daß dieser Kranke ein Luetiker war.

In hohem Maße wird unsere Ansicht durch das positive Resultat der Wassermannschen Reaktion bei Leprösen mit 1 prozent. Lecitinlösung, als Antigen, bestätigt (Babes, Slatineanu und Danielopolu).

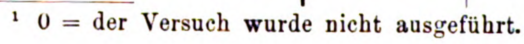
Wir haben uns die Aufgabe gestellt, durch experimentelle Versuche klarzumachen, ob die Ansicht über die vorhandene Fähigkeit des leprösen Serums, mit bakteriellen Antigenen eine nicht spezifische Komplementbindung zu geben, genügend begründet ist. Zu diesem Zwecke haben wir das Antigen des B. typhi abdominalis gewählt, und zwar deshalb, weil einige Autoren mit diesem Antigen bei Lepra die Komplementbindungsreaktion bekommen haben. So berichtet Steffenhagen (28), daß zwei von fünf Fällen von Lepra mit typhösem Antigen bei Anwendung des Serums in Dosis 0·2 die Komplementablenkung gegeben haben, während in Dosis 0·1 die Reaktion negativ war. Gaucher und Abrami (13) haben bei Lepra mit dem Antigen aus Typhuskultur, aus Diplococcus Fraenkeli, aus Staphylococcus und Sarcina die Komplementablenkung bekommen. Wir hatten leider nicht die Möglichkeit, die Originalarbeit zu lesen, und daher ist es uns schwer, die Ursachen der durch die oben erwähnten Mikroorganismen hervorgerufenen Komplementablenkung zu zeigen. Die Ursache der positiven Reaktion mit Antigenen aus Bacillus typhi abdominals bei Steffenhagen kann man erklären, wenn man in Betracht zieht, welche Menge von Antigenen Steffenhagen für die Reaktion benutzt hat: er verwendete jene Dosis, welche direkt nach der Dosis folgt, die die Hämolyse selbständig hemmt, so z. B. hemmt 0·6 des Antigens die Hämolyse und der Autor nimmt also für seinen Versuch 0·5 des Antigens, was bekanntlich der Angabe widerspricht, daß bei den Versuchen die Hälfte derjenigen Dosis zu benutzen ist, die die Hämolyse selbständig nicht hemmt.[1]

[1] In dem Artikel von Citron sind die Ursachen dieser Forderung ausführlich dargelegt.



Tabel

Die Numerierung der Kranken entspricht der Reihenfolge ihrer Krankheitsgeschichte				Kultur Kedrow			
				Die Menge			
				unverdünnt			verdünnt
				0·1	0·2	0·8	0·1
Nr. 1	M. Ad.	Lepra	tuberosa	++++	++++	0 [1]	+++
2	Ja.	„	„	++++	++++	0	++
3	A. Ka.	„	„	++++	++++	0	0
4	G. Ge.	„	mixta	++++	++++	0	+++
5	P. Kl.	„	tuberosa	++	++	0	++
6	I. Ja.	„	mixta	++++	++++	0	+
7	M. Ku.	„	tnberosa	++++	++++	0	+++
8	J. L.	„	„	++++	++++	0	0
9	M. Ki.	„	mixta	++	++	0	–
10	E. Sch.	„	tuberosa	++++	++++	0	+
11	K. Zi.	„	„	++	+	0	0
12	M. Im.	„	„	++++	++++	0	0
13	D. Tr.	„	„	++++	++++	0	0
14	J. Od.	„	mixta	+	+	0	0
15	G. La.	„	nervorum	—	—	++	0
16	L. Ku.	„	„	—	—	0	0
17	H. Zi.	„	„	—	—	0	0
18	A. Ab.	„	„	—	—	+++	0
19	M. Ef.	„	„	±	±	++++	0
20	A. R.	„	„	±	±	++++	0
21	J. St.	„	mixta	++	+	—	0
22	B. M.	„	„	±	±	++++	0
23	M. Wo.	„	„	+	+	++++	0
24	J. La.	„	tub. elevata	—	—	0	0
25	B. Ki.	„	tuberosa	+	+	0	0
26	M. Eg.	„	nervorum	—	—	0	0
27	A. Lo.	„	„	+	++	—	0
28	E. Pe. (vor der Behandl. m. Leprin)	„	tuberosa	++++	0	0	+++
28a	E. Pe (nach d. Behandl. m. Leprin)	„	tuberosa	+	+++	0	-



[1] 0 = der Versuch wurde nicht ausgeführt.

			Kultur Duval			
ms			Die Menge des Serums			
verdünnt 1:5		verdünnt 1:10	unverdünnt		verdünnt 1:5	
0·2	0·9	0·1	0·1	0·2	0·1	0·9
0	0	++	±	±	0	0
0	0	—	±	±	0	0
0	0	0	+	++	0	0
0	0	—	—	—	0	0
0	0	+	—	—	0	0
0	0	±	—	—	0	0
0	0	+	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
+++	0	±	—	—	0	0
—	0	0	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	±	±	0	0
0	0	0	±	±	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	±	±	0	0
0	0	0	±	±	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	±	±	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	±	+	0	0
0	++++	0	++++	0	++++	++++
0	+	0	—	++++	—	++



Tabel

Die Numerierung der Kranken entspricht der Reihenfolge ihrer Krankheitsgeschichte			Kultur Kedrow			
			Die Menge			
			unverdünnt			verdünnt
			0·1	0·2	0·8	.0·1
Nr. 1	M. Ad.	Lepra tuberosa	++++	++++	0[1]	++++
2	Ja.	„ „	++++	++++	0	+++
3	A. Ka.	„ „	++++	++++	0	0
4	G. Ge.	„ mixta	++++	++++	0	++++
5	P. Kl.	„ tuberosa	++	++	0	++
6	I. Ja.	„ mixta	++++	++++	0	+
7	M. Ku.	„ tuberosa	++++	++++	0	++++
8	J. L.	„ „	++++	++++	0	0
9	M. Ki.	„ mixta	++	++	0	–
10	E. Sch.	„ tuberosa	++++	++++	0	+
11	K. Zi.	„ „	++	+	0	0
12	M. Im.	„ „	++++	++++	0	0
13	D. Tr.	„ „	++++	++++	0	0
14	J. Od.	„ mixta	+	+	0	0
15	G. La.	„ nervorum	—	—	++	0
16	L. Ku.	„ „	—	—	0	0
17	H. Zi.	„ „	—	—	0	0
18	A. Ab.	„ „	—	—	+++	0
19	M. Ef.	„ „	±	±	++++	0
20	A. R.	„ „	±	±	++++	0
21	J. St.	„ mixta	++	+	—	0
22	B. M.	„ „	±	±	++++	0
23	M. Wo.	„ „	+	+	++++	0
24	J. La.	„ tub. elevata	—	—	0	0
25	B. Ki.	„ tuberosa	+	+	0	0
26	M. Eg.	„ nervorum	—	—	0	0
27	A. Lo.	„ „	+	++	—	0
28	E. Pe. (vor der Behandl. m. Leprin)	„ tuberosa	++++	0	0	++++
28a	E. Pe (nach d. Behandl. m. Leprin)	„ tuberosa	+	+++	0	–

[1] 0 = der Versuch wurde nicht ausgeführt.



			Kultur Duval			
ns			Die Menge des Serums			
verdünnt 1:5		verdünnt 1:10	unverdünnt		verdünnt 1:5	
·2	0·9	0·1	0·1	0·2	0·1	0·9
0	0	++	±	±	0	0
0	0	—	±	±	0	0
0	0	0	+	++	0	0
0	0	—	—	—	0	0
0	0	+	—	—	0	0
0	0	±	—	—	0	0
0	0	+	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
++	0	±	—	—	0	0
–	0	0	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	±	±	0	0
0	0	0	±	±	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	±	±	0	0
0	0	0	±	±	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	±	±	0	0
0	0	0	—	—	0	0
0	0	0	±	+	0	0
0	++++	0	++++	0	++++	++++
0	+	0	—	++++	—	++

Tabelle

Die Numerierung der Kranken entspricht der Reihenfolge ihrer Krankheitsgeschichte			Bacillus tuberculosis hominis Koch			
			Die Menge des Serums			
			unverdünnt			verdünnt 1:5
			0·1	0·2	0·8	0·1
Nr. 1	M. Ad.	Lepra tuberosa	+	0	0	0
2	Ja.	„ „	0	0	0	—
3	A. Ka.	„ „	0	0	0	0
4	G. Ge.	„ mixta	0	0	0	++++
5	P. Kl.	„ tuberosa	0	0	0	+
6	I. Ja.	„ mixta	++	0	0	±
7	M. Ku.	„ tuberosa	++++	++++	0	++++
8	J. L.	„ „	0	0	0	0
9	M. Ki.	„ mixta	0	++	0	—
10	E. Sch.	„ tuberosa	++++	++++	0	+
11	K. Zi.	„ „	—	0	0	0
12	M. Im.	„ „	0	0	0	0
13	D. Tr.	„ „	0	0	0	0
14	J. Od.	„ mixta	0	0	0	0
15	G. La.	„ nervorum	0	0	0	0
16	L. Ku.	„ „	0	0	0	0
17	H. Zi.	„ „	0	0	0	0
18	A. Ab.	„ „	0	0	0	0
19	M. Ef.	„ „	0	0	0	0
20	A. R.	„ „	0	0	0	0
21	J. St.	„ mixta	0	0	0	0
22	B. M.	„ „	0	0	0	0
23	M. Wo.	„ „	0	0	0	0
24	J. La.	„ tub. elevata	0	0	0	0
25	B. Ki.	„ tuberosa	0	0	0	0
26	M. Eg.	„ nervorum	0	0	0	0
27	A. Lo.	„ „	±	+	—	0
28	E. Pe.	„ tuberosa (vor der Behandl. m. Leprin)	0	0	0	0
28a	E. Pe.	Lepra tuberosa (nach d. Behandl. m. Leprin)	++++	++++	0	0

ortsetzung.)

Butterbacillus Korn I				Bacillus typhi abdominalis				
Die Menge des Serums				Die Menge des Serums				
unverdünnt		verdünnt 1 : 5	verdünnt 1 : 10	unverdünnt		verdünnt 1 : 5		verdünnt 1 : 10
·1	0·2	0·1	0·1	0·1	0·2	0·1	0·2	0·1
–	–	–	–	0	–	–	0	–
0	–	–	–	0	–	–	0	–
0	0	0	0	0	0	0	0	0
±	±	–	–	0	–	–	0	–
–	–	–	0	0	–	0	–	0
–	–	–	–	0	–	–	0	–
0	–	–	–	–	–	–	0	–
0	0	0	0	0	0	0	0	0
–	±	–	–	0	–	–	0	–
0	–	–	–	–	–	–	0	–
–	–	0	0	–	–	–	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
–	–	0	0	–	–	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	–	0	0	–	0	0	0



Wir haben die Komplementbindungsreaktion ausgeführt mit typhösen Antigenen und denjenigen leprösen Sera, welche uns nach den grundlegenden Versuchen übriggeblieben sind. In allen von uns untersuchten 11 Fällen (Nr. 1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 27 und 28) haben wir nicht ein einziges Mal die Hämolysehemmung auch in der höchsten Dosis 0·2, mit welcher Steffenhagen gearbeitet hat, erhalten (vgl. Tabelle II).

Die weitere Aufgabe unserer Arbeit war, uns zu überzeugen, ob sich in den leprösen Sera Antikörper gegen nicht pathogene Vertreter jener Gruppe säurefester Bakterien befinden, zu welcher auch Bacillus leprae Hansen gehört. Zu diesem Zweck wurden Komplementbindungsversuche mit den Antigenen aus der Kultur eines nicht pathogenen säurefesten Mikroorganismus Bacillus Korn I (Butterbacillus) ausgeführt. Bei jener quantitativen Methode der Arbeit, welche wir durchzuführen bestrebt waren, wo die Menge des Serums es erlaubte, konnten wir uns überzeugen, daß nur in 2 Fällen Spuren von Gruppenantikörpern zu beobachten waren; in den übrigen 9 Fällen (Nr. 1, 2, 5, 6, 7, 10, 11, 27, 28) war die Reaktion negativ. In einem von diesen zwei positiven Fällen (Nr. 9) gab Bacillus Korn mit der Dosis 0·2 des Serums die Reaktion ±, bei Dosis 0·1 dagegen waren keine ihm entsprechenden Antikörper vorhanden, während die Kultur von Kedrowsky in derselben Dosis 2+ ergab; in dem anderen positiven Falle (Nr. 4) gab Bacillus Korn auch in Dosis 0·1 ±, die Kultur von Kedrowsky aber gab mit Dosis 0·1 (verdünnt 1:5) 4+. Es ist also klar, daß es sich in diesen beiden Fällen um eine schwach ausgesprochene Gruppenreaktion handelt. Andererseits können dieselben Versuche mit Bacillus Korn als weiterer Beweisgrund dienen, daß die Ansicht über die Fähigkeit des leprösen Serums, eine nicht spezifische Komplementbindung zu geben, nicht begründet ist, weil auch bei ganz minimalen Mengen von Gruppenantikörpern, das Vorhandensein von Antikörpern gegen ganz fremde Bakterien unwahrscheinlich ist. Die in der Literatur angeführten Tatsachen stimmen mit unseren Versuchen überein.

Mesinescu (23) hat mit leprösem Serum und Timothée-Mist die Komplementbindung nicht erhalten. Babes (3) hat bei seinen Arbeiten gefunden, daß das Serum von Leprösen mit Timotheus-Bacillus das Komplement nicht oder ganz unbedeutend bindet, wenn das Antigen wässerig ist; mit ätherischem Antigen wurde eine fast vollständige Komplementbinduug erhalten; die Resultate der Reaktion mit ätherischen Antigenen haben für uns aber keinen Wert, weil bei der Bearbeitung mit Äther die Lipoide extrahiert werden, die namentlich die Komplementbindung geben, was oben bereits ausführlich genug besprochen worden ist.



Von 28 Leprafällen, die zu unserer Verfügung standen, gehören 13 zur Lepra tuberosa (Nr. 1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 24, 25 und 28), 7 zur Lepra mixta (Nr. 4, 6, 9, 14, 21, 22, 23) und 8 Fälle zur Lepra nervorum (Nr. 15, 16, 17, 18, 19, 20, 26 und 27).

Wir haben schon erwähnt, daß das Serum in sehr kleinen Mengen zu unserer Verfügung stand und daß in einigen Fällen die Serummenge so klein war, daß es uns unmöglich war, von der Arbeit mit allen zu vorliegender Untersuchung gehörenden Antigenen gar nicht zu sprechen, selbst mit den Kulturen von Kedrowsky und Duval, die den Schwerpunkt unserer Arbeit bilden, alle nötigen Reaktionen durchzuführen. Die Ursache des Mangels an Serum liegt in dem Umstande, daß die Kranken nicht gern zur Venepunktion bereit waren, da im Leprosorium zu Riga diese Operation vielfach zu wissenschaftlichen Zwecken angewendet worden war; und in denjenigen Fällen, wo das Blut erhalten wurde, das Serum gleichzeitig auch für die Arbeit der Herren Dr. Bieler und Eliasberg diente.

Besonders fühlbar war für uns der Mangel an genügenden Mengen von Serum in drei Fällen von Lepra nervorum (Nr. 16, 17 und 26) und in einem Fall von Lepra tuberosa (Nr. 24), wo uns für den Versuch nur zwei Dosen 0·1 und 0·2 zur Verfügung standen; der Verlauf der Arbeit erforderte aber, wie das aus dem weiteren ersichtlich ist, gerade in diesen Fällen größere Serummengen.

Durch diese rein äußerlichen Umstände erklärt sich die Abweichung, durch welche die erwähnten Fälle sich von dem einstimmigen Bild der Versuchsresultate unterscheiden.

Jetzt gehen wir zu den Versuchen mit der Kultur von Kedrowsky über:

In allen Fällen von Lepra tuberosa mit Ausnahme von einem (Nr. 24), hat die Kultur von Kedrowsky die Komplementbindung gezeigt, indem dabei mit unverdünntem Serum von Kranken in allen Fällen die Komplementablenkung beobachtet wurde, mit Ausnahme des obigen; das gleiche war der Fall bei der Verdünnung 1:5 in allen Fällen, wo der Versuch durchgeführt wurde; ein gleiches Resultat ergab auch die Verdünnung 1:10 mit Ausnahme von Nr. 2.

Die quantitative Methode der Bestimmung von Antikörpern mittels Verdünnung des Serums ist von uns angewendet worden, um das Verhältnis der untersuchten Mikroorganismen zum Lepraprozeß möglichst klar auszudrücken.

Die gleichen positiven Resultate wurden von uns mit der Kultur von Kedrowsky in allen Fällen von Lepra mixta erzielt; auch hier haben wir überall mit unverdünntem Serum die Komplementablenkung



erhalten; in der Verdünnung 1:5 haben wir nur drei Versuche mit Nr. 4, 6 und 9 angestellt und haben in zwei Fällen (Nr. 4 und 6) eine Hemmung beobachtet; in den gleichen Fällen haben wir die Versuche in Verdünnung 1:10 ausgeführt, wobei nur in Fall Nr. 6 sich ein positives Resultat (±) ergab. Die Fälle Nr. 22 und 23 müssen wir besonders besprechen; diese beiden Fälle, wie Nr. 14, haben in unverdünntem Serum in Dosen von 0·1 und 0·2, die gewöhnlich bei der Arbeit im Laboratorium des Leprosoriums zu Riga angewendet wurden, eine schwächere Hemmung der Hämolyse im Verhältnis zu anderen Sera hervorgerufen: Nr. 14 und 23 haben + resultiert, Nr. 22 ±. Wie es aus der Krankheitsgeschichte, die uns von Hrn. Dr. Bieler in liebenswürdiger Weise mitgeteilt wurde, ersichtlich ist, haben sich bei diesen Kranken erst später Symptome von Lepra nervorum gezeigt, während früher die Lepra tuberosa beobachtet wurde; Hr. Dr. Bieler sieht in diesen Fällen eine Abschwächung der Intensität der Erkrankung, wofür das Auftreten von nervösen Symptomen als Vorbote dienen kann; vom bakteriologischen Gesichtspunkte aus ist in diesen Fällen die Abnahme der Zahl der spezifischen Antikörper, die im Blute zirkulieren, zu erwähnen, als Resultat der Abnahme ihrer Erzeugung in Zusammenhang mit der Abnahme der spezifischen Erreger, nämlich der Bazillen von Hansen. Wir glauben, daß es uns gelungen ist, eine tatsächliche Bestätigung der oben ausgesprochenen Ansicht über die Abnahme der Menge der spezifischen Antikörper bei dieser Krankheitsform zu geben, nämlich dadurch, daß wir durch Vergrößerung der Serummenge im Versuch bis zu 0·8 die Intensität der Reaktion in diesen beiden Fällen (Nr. 22 und 23) bis zu 4 + hinsichtlich des Stäbchens von Kedrowsky gesteigert haben; im Falle Nr. 14 aber war es uns unmöglich, infolge Mangels an Material diesen Versuch anzustellen, aber wir zweifeln nicht, daß bei Durchführung dieses Versuches die Resultate positiv ausfallen würden, mit Hinsicht auf die Analogie des klinischen Bildes dieser drei Fälle.

Diese Fälle bilden sowohl in klinischer, wie in serologischer Hinsicht einen Übergang zur Lepra nervorum. Im Rigaer Leprosorium haben wir immer für unsere Versuche 0·1 und 0·2 des unverdünnten Serums genommen; bei dieser Methodik haben wir nur in zwei Fällen von Lepra nervorum ein positives Resultat mit einer schwachen Intensität erhalten, in den übrigen ein negatives.

Von der oben ausgesprochenen Ansicht über die Abnahme der Zahl der spezifischen Antikörper im Blute bei Lepra nervorum ausgehend, und auf Grund der Gesamtheit der erhaltenen Resultate haben wir uns erst in Moskau entschieden, die Methodik der Experimente zu ändern; um überall das quantitative Prinzip durchzuführen, haben wir die Dosis des



Serums erhöht, wozu uns die Sera, die vom Leprosorium gebracht worden waren, dienten. Bei dieser Modifizierung des Versuchs haben wir bei allen Versuchen eine ausgesprochene Komplementbindung erhalten, auch selbst in denjenigen Fällen, wo sich früher ein negatives Resultat ergab. Von 8 Fällen von Lepra nervorum, einschließlich den Moskauer Fall (Nr. 27), ist das positive Resultat erhalten worden in 5 Fällen, wobei mit den Serummengen von 0·1 und 0·2 die Komplementablenkung in 3 Fällen erhalten wurde: im Falle Nr. 19 und 20 schwach ausgesprochen (±), und im Falle Nr. 27 eine scharfe Reaktion (2 +); bei Erhöhung aber der Serummenge bis 0·8 haben wir, wie auch in den angeführten Fällen von Lepra mixta, die Intensität der Komplementablenkung bei Serum Nr. 19 und 20 bis zur völligen 4 + erhöht; fast das gleiche war der Fall in den absolut negativen Fällen Nr. 15 und 18, wo 0·1 und 0·2 von Serum eine vollständige Hämolyse erzeugt haben, während die Vermehrung der Serummenge bis 0·8 die Möglichkeit gegeben hat, auch in diesen Fällen die Anwesenheit von spezifischen Antikörpern zum Bacillus von Kedrowsky zu konstatieren.

Für uns ist es zweifellos — und die oben angegebenen Tatsachen, glauben wir, sprechen selber für sich —, daß wir auch im Serum Nr. 16, 17 und 26 die Antikörper gegen Kultur von Kedrowsky hätten feststellen können, wenn uns die nötige Menge des Serums zur Verfügung gestanden hätte. Wie uns Hr. Dr. Bieler mitteilt, wurden alle seine Fälle, die bei uns als Lepra nervorum bezeichnet worden waren, von Anfang an als Lepra nervorum betrachtet; nur im Falle Nr. 15 hat sich weiter eine Augenleprome entwickelt. Alle diese Fälle zeigen auch in serologischer Hinsicht das gleiche Bild: geringer Gehalt an spezifischen Antikörpern, deren Anwesenheit nur durch Erhöhung der Dosis des untersuchten Serums zu beweisen möglich ist. Die Erklärung dieser Tatsache ist oben bei einigen Fällen von Lepra mixta gegeben und auch hier wird sie vollständig bestätigt. Bei Lepra nervorum ist die geringe Menge des Hansenstäbchens im Organismus eine allbekannte Tatsache; zuweilen ist es sogar unmöglich, die Bazillen bakterioskopisch festzustellen, im Zusammenhange mit dieser Tatsache steht auch die geringe Menge von Antikörpern.

Wie man aus der Tabelle II sieht, haben wir auch im Falle Nr. 24 bei den Dosen 0·1 und 0·2 negative Resultate erhalten. Diese Tatsache läßt sich, nach der Analogie mit allem oben Angegebenen, durch den Umstand erklären, daß klinisch betrachtet dieser Fall eine Neigung zur Verminderung der Krankheitssymptome zeigt, was äußerlich in der Resorption der Knoten sich ausdrückt. Wir glauben, daß wir auch in diesem Falle bei Vergrößerung der Serumdosis ein positives Resultat er-



halten hätten. Es scheint, daß auf Grund der analogen Fälle, wo uns immer, solange wir Serum gehabt haben, die negative Reaktion in die positive zu verwandeln gelang, wir berechtigt sind, diesen Schluß zu ziehen.

Beifällig müssen wir eine vielfach bei der Arbeit beobachtete Tatsache erwähnen, die in einigen Fällen einen scharfen Ausdruck gefunden hat. Wir wollen die hämolytischen Eigenschaften einiger Serumarten beweisen. Zuweilen haben wir bei unserer Arbeit mit Dosis 0·2 eine leichte Färbung der Flüssigkeitssäule im Vergleich zu dem Reagensgläschen mit 0·1 erhalten, wo die Flüssigkeit farblos blieb. In einigen Sera ist diese Erscheinung besonders scharf ausgesprochen; so ergibt in Serum Nr. 11 die Menge 0·1 das Resultat 2 +, während 0·2 nur + gibt; das gleiche sehen wir bei Serum Nr. 21, und besonders scharf ist diese Erscheinung bei Nr. 27, wo 0·2 das Resultat 2 + gibt und bei 0·8 vollständige Hämolyse eintritt. Leider war es uns nicht möglich, von dem direkten Ziele abzuschweifen und uns dem eingehenden Studium dieser Erscheinung zu widmen.

In Bayons Arbeit (4) über seine zwei Leprasera treffen wir zu unserem Erstaunen die Tatsache der Erzeugung der Komplementbindung mit der Kultur von Kedrowsky und zwar in solchen Verdünnungen des Serums, bei welchen wir niemals ein positives Resultat erwarten konnten; aus der Tabelle II ist klar, daß bei uns die Verdünnung 1:10 sich der Grenze nähert, wo die Reaktion Bordet-Gengou aufhört, selbst mit Serum von besonders reichem Gehalt an spezifischen Antikörpern ein positives Resultat zu geben. Nach unserer Meinung erklärt sich der Unterschied durch die größere Kraft der Antigene von Bayon, die mittels wiederholten Gefrierenlassens und Auftauens dargestellt worden waren.

Wir erwähnen noch den Kranken Nr. 28, bei welchem wir auf einem etwas anderen Wege an die Frage über das ätiologische Verhältnis zwischen Lepra und der Kultur von Kedrowsky herangetreten sind. Der Kranke wurde mit einem Präparate behandelt, das aus der Kultur von Kedrowsky nach dem Alttuberkulinverfahren von Koch bereitet worden war. Während vor der Behandlung mit diesem Präparate das Serum des Kranken sogar in Dosis 0·1 (Verdünnung 1:5) 4 + ergab, war nach der Behandlung die Reaktion so geschwächt, daß wir bei der erwähnten Dosis 0·1 (Verdünnung 1:5) eine vollständige Hämolyse, bei 0·5 der gleichen Verdünnung (= 0·1 unverdünnten Serums) +, bei 0·9 — 3 +, und erst bei 0·2 des unverdünnten Serums 4 + erhielten. Das Blut wurde beim Kranken am 4. Tage nach der letzten Einspritzung entnommen, nachdem, wie es scheint, die negative Phase eingetreten war; Leprin (so haben wir



das oben angegebene Präparat bezeichnet) hat die freien, für ihn spezifischen Antikörper im Blute des Kranken gebunden, und der Gehalt an Antikörpern hat sich natürlich verringert, wodurch auch das negative Resultat der Reaktion Bordet-Gengou oder die geringere Intensität derselben zu erklären ist.

Als Ergänzung zu den mittels des Serums von Leprakranken erhaltenen Angaben können in gewissem Sinne zwei von uns an Tieren ausgeführte Experimente dienen (Tabelle III). Bei dem Kranken Nr. 28 wurde von Hrn. Priv.-Doz. Dr. W. Kedrowsky eine Hautleprome aseptisch ausgeschnitten; die aus derselben nach der Zerkleinerung in einer physiologischen Lösung hergestellte Suspension wurde dem Kaninchen Nr. 5 und dem Affen Nr. 6 (Cercopithecus sabaeus) in der Dose 1 ccm intravenös eingeführt. Leider wurden beim Kaninchen schnell nachher Symptome von Kokzidiose beobachtet und es wurde am 15. Tage nach der Impfung entblutet. Beim Affen wurde das Blut aus der Vene genommen, am 26. Tage nach der Impfung. Sowohl beim Kaninchen, als beim Affen war eine scharfe Reaktion der Komplementbindung mit der Kultur von Kedrowsky zu beobachten (Tabelle III), nur mit dem Unterschiede, daß beim Kaninchen die vollständige Hemmung der Hämolyse (4 +) nur von 0·2 des unverdünnten Serums an stattfand, während beim Affen schon 0·1 (bei Verdünnung 1 : 5) 3 + und 0·5 in der gleichen Verdünnung 4 + (= 0·1 des unverdünnten Serums) ergab, was sich natürlich durch den beim Affen bedeutend größeren Zeitraum zwischen der Impfung und der Blutentnahme erklärt.

Die nach allen Regeln der Aseptik entfernte, nicht ulzerierte Leprome wurde von der Epidermis und den oberen Partien der Cutis befreit, in mehrere kleine Stücke zerschnitten und während 3 Tagen in geschmolzenem und erkaltetem $1^1/_2$ prozentigen gewöhnlichen Agar aufbewahrt; letzterer blieb vollständig steril, sowohl bei Anwesenheit der Leprome, als auch nach Entfernung derselben. Auf den aus Stücken der Leprome dargestellten Ausstrich- und Klatschpräparaten wurden nur Hansenstäbchen von verschiedener Säurefestigkeit gefunden; die Leprome war sowohl in bakterioskopischer, als auch in bakteriologischer Hinsicht vollständig frei von anderen Mikroorganismen, soviel sich das aus der Sterilität des banalen Nährbodens, in welchem die Leprome aufbewahrt war, feststellen läßt. Die Tiere aber, die mit Detrit aus dieser Leprome geimpft worden waren, reagierten unter Bildung von Antikörpern zu der Kultur von Kedrowsky, woraus der enge Zusammenhang zwischen Hansens Bazillen und der Kultur von Kedrowsky mit genügender Wahrscheinlichkeit folgt. Diese zwei Experimente wurden von uns unternommen, um die Theorie von Babes (3) über die Überschwemmung des Organismus des Leprakranken



Tabe[l

Nr. des Tieres	Kultur Kedrowsky							Kultur Duval		
	Serum unverdünnt				Serum verdünnt 1 : 5		Serum verdünnt 1:10	Serum unverdünnt		Ser[um] verd[ünnt] 1:
	0·1	0·2	0·3	0·5	0·1	0·9	0·2	0·1	0·2	0·1
Kaninchen Nr. 5	+	++++	++++	++++	—	++	0	+	++++	—
Cercopithecus sabaeus Nr. 6	++++	0	0	0	+++	++++	+	++	0	+

durch Diphtheridien näher zu beleuchten, inwieweit es überhaupt möglich ist, diese ihrem Wesen nach rein spekulative Theorie einer experimentellen Kontrolle zu unterwerfen. Man könnte allerdings vermuten, daß diejenigen Diphtheridien, die in der Assoziation mit dem Hansenstäbchen den Organismus nach Babes überschwemmen, durch die ulzerierte Oberfläche der leprösen Neubildungen in den Körper eindringen. Natürlich treffen wir diese Assoziation bei keiner Infektionskrankheit, die mehr als Lepra untersucht wäre; wenn man zuweilen das Eindringen von fremden Mikroorganismen infolge des erniedrigten durch irgendwelche spezifische Ursache erzeugten Widerstandes trifft, so hat man es hier jedenfalls nur mit einem örtlichen Eindringen in ein mit dem äußeren Milieu in Verbindung stehendes Organ zu tun, nicht aber mit einer Überschwemmung des ganzen Organismus, und es ist kein Grund vorhanden, die Lepra als eine Ausnahme zu betrachten und für sie besondere Gesetze ausfindig zu machen. Wir haben uns bemüht, mit Hilfe dieser beiden Experimente zu zeigen, daß eine spezifisch lepröse, nicht ulzerierte, von allen anderen Mikroorganismen, mit Ausnahme des Bacillus leprae Hansen, befreite Granulome bei der Einführung in den gesunden Organismus eines Tieres in ihm Antikörper gegen die Kultur von Kedrowsky hervorruft in dem Momente, wo das Tier absolut keine Krankheitssymptome zeigt, und wo sozusagen keine Eintrittspforten vorhanden sind, die das Eindringen irgendeines fremden Mikroorganismus ermöglichen würden.[1]

[1] Wie man aus der Tabelle III ersieht, enthält das Serum von Tieren, welche



Bacillus tuberculosis					Bacillus Korn I				Bacillus typhi abdominalis			
rum unverdünnt			Serum verdünnt 1:5		Serum unverdünnt		Serum verdünnt 1:5		Serum unverdünnt		Serum verdünnt 1:5	
0·2	0·5	0·9	0·1	0·9	0·1	0·2	0·1	0·9	0·2	0·5	0·1	0·9
±	±	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0	0	0	+	++	0	—	0	0	—	0	0	0

Es wurden von uns Kontrollversuche mit normalem Menschenserum (12 Sera) ausgeführt; alle ergaben mit dem Antigen aus der Kultur von Kedrowsky eine vollständige Hämolyse.[1] Das gleiche negative Resultat wurde erhalten bei der Komplementablenkung mit Serum von vier normalen Kaninchen.

In unseren Beobachtungen ist ein Umstand vorhanden, der Einwände hervorrufen könnte. Wie man aus den Krankheitsgeschichten ersieht, waren viele von unseren Kranken mit Nastin behandelt worden; dieses Präparat enthält, wie bekannt, ein Fettwachs eines von Deycke und Reschad-Bey bei Lepra gezüchteten Mikroorganismus; dieser Umstand könnte zu der Annahme Anlaß geben, daß die dem Antigen von Kedrowsky entsprechenden Antikörper durch dieses Präparat ins Leben gerufen worden wären. Daher müssen wir betonen, daß in den drei Fällen: Nr. 19, 27 und 28, absolut kein Nastin angewendet worden war, während sie doch mit der Kultur von Kedrowsky die positive Reaktion der Komplementablenkung von 2 + (Nr. 27) bis 4 + (Nr. 19 und 28) ergaben; der Fall Nr. 15, bei welchem die Nastinbehandlung erst vor 5 Wochen unterbrochen worden war, ergab im Gegenteil mit 0·1 und 0·2 des Serums negative Resultate und nur mit 0·8 ein positives (2 +) Resultat. Daraus

mit leprösem Material infiziert sind, ebenso wie auch das Serum von Kranken, keine Antikörper gegen Bacillus typhi abdominalis und Bacillus Korn.

[1] Die Serumdosen, welche bei dem Versuche verwendet wurden, waren verschieden, von 0·5 bis 0·8, je nach der uns zur Verfügung stehenden Menge.

folgt, daß die Einfuhr von Nastin absolut keine Wirkung auf die Bildung der für die Kultur von Kedrowsky spezifischen Antikörper ausübt, deren Bildung nur von der Anwesenheit eines spezifischen Agens abhängig ist.

Zu diesen Versuchsresultaten können wir auch einige Angaben aus der Fachliteratur hinzufügen. Kleinschmidt (18) weist darauf hin, daß die Antikörper gegenüber dem Nastin selbst bei den von ihm behandelten Kranken sich in der Zahl schnell vermindert haben und nach beendeter Behandlung überhaupt verschwunden sind. So resultierte bei einem Kranken, der im Laufe von 2 Jahren mit Nastin behandelt worden war, vor dem Aufhören der Behandlung eine scharfe Reaktion der Komplementablenkung mit Nastin in der Verdünnung 1:500; nach einigen Wochen nach Unterbrechung der Behandlung wandelte sich die Reaktion sogar bei der Nastinverdünnung 1:300 in eine unvollständige um; aber nach einer neuen Injektion dieses Präparates verstärkte sie sich wieder und wurde zur scharf positiven bei anfänglicher Verdünnung. Bei einem anderen, vor $1^1/_2$ Jahren mit Nastin behandelten Kranken, hat die Komplementablenkung überhaupt nicht stattgefunden. Zu diesen Tatsachen müssen wir noch hinzufügen, daß bei mit Nastin nicht behandelten Leprösen keine Antikörper gegen Nastin vorhanden sind, und die Reaktion Bordet-Gengou mit demselben ein negatives Resultat ergibt. Alle unsere Kranken mit Ausnahme von Nr. 3, 4, 5 und 11, wo die Nastinbehandlung vor 1 bis 6 Monaten unterbrochen wurde, haben schon seit mehr als 1 Jahre kein Nastin mehr erhalten. Wenn daher auch irgendein Zusammenhang zwischen Nastin und der Kultur von Kedrowsky zu vermuten ist, so ist bei der Mehrzahl der sogar mit Nastin behandelten Fälle die Komplementablenkung mit der Kultur von Kedrowsky nicht auf Rechnung der durch dieses Präparat hervorgerufenen Antikörper zu setzen, da diese Antikörper in diesem Momente bereits verschwunden sein mußten. Das Nichteintreten der Komplementablenkung aber bei den nicht mit Nastin behandelten Patienten beseitigt jede Möglichkeit, irgendeinen hypothetischen Zusammenhang zwischen Nastin und dem Hansenbacillus und folglich auch mit der Kultur von Kedrowsky anzunehmen, die, wie bereits gezeigt, in einem engen Zusammenhang mit der Ätiologie der Lepra steht.

Wie bekannt, erscheinen seit Veröffentlichung von Eitners (10) Untersuchungen (im Jahre 1906) periodisch Arbeiten, in welchen die Verfasser mit Serum von Leprakranken und mit Antigenen, die durch verschiedene Methoden aus Lepromen hergestellt worden waren, die Komplementablenkung erhalten haben. Als spezifischer Teil dieser Antigene wirkten entweder die Hansenbazillen oder ihre Bestandteile. Von vornherein schließen wir aus unserer Übersicht diejenigen Arbeiten aus, deren



Autoren mit alkoholischen oder ätherischen Antigenen gearbeitet haben, da hier immer der Einwand gemacht werden kann, daß in diesem Falle nicht das spezifische Wesen des leprösen Prozesses als Antigen aufgetreten ist, sondern diejenigen Lipoiden, die vom Alkohol und vom Äther extrahiert worden waren, und die im Serum von Leprakranken ihre Antikörper finden, durch welche das Komplement gebunden wird; folglich ist es nicht ausgeschlossen, daß bei Benutzung von alkoholischen Antigenen wir es nicht mit der spezifischen, sondern mit der Wassermannschen Reaktion bei Leprösen zu tun haben. Insofern aber von Antigenen die Rede ist, die nicht mit Hilfe von Lipoide auflösenden Reagentien aus Lepromen hergestellt worden sind, so dienen diese Arbeiten als Bestätigung derjenigen Resultate, die wir auf einem anderen Wege erhalten haben, nämlich dadurch, daß wir die Lepromen mit den in ihnen eingeschlossenen Hansenstäbchen durch eine reine Kultur des Stäbchens von Kedrowsky ersetzten. Der Parallelismus der Resultate bei beiden Arbeitsmethoden zeigt, daß die Mikroorganismen von Kedrowsky im gleichen Verhältnis zur Ätiologie der Lepra stehen, wie der Hansenbacillus.

Vor allem müssen wir auf einige Fälle Eitners (10, 11) hinweisen, in welchen der Autor die Komplementablenkung bei einem Leprösen mit einer Emulsion aus einem Lepraknoten erhalten hat. Frugoni und Pisani (12) haben von zehn untersuchten Leprafällen die Komplementbindung in sechs Fällen, im siebenten aber nur eine schwache Reaktion erhalten. Biehler und Eliasberg (6, 7) haben bei Anwendung eines Antigens, welches durch Behandlung mit Antiformin aus Lepromen dargestellt worden war, in acht Fällen von Lepra tuberosa und in zehn Fällen von Lepra nervorum die Komplementbindung erhalten, und in einem Falle von Lepra nervorum verlief die Reaktion von Bordet-Gengou mit einem negativen Resultate; außerdem geben die Autoren an, daß die Reaktion in den Fällen von Lepra tuberosa überhaupt schärfer, als bei Lepra nervorum war. Passini (25) hat in zwei Leprafällen mit wässerigem Antigen aus Lepromen die Komplementablenkung erhalten; im dritten Falle war das Resultat zweifelhaft. Koichi-Nishiura (19) hat zahlreiche Untersuchungen ausgeführt, zu denen 67 Fälle von Lepra tuberosa und 76 Fälle von Lepra nervorum gehören; die Komplementablenkung wurde mit wässerigem Antigen von Lepraknoten der Haut und der Leber angestellt; die Serummenge des Versuchs war 0·2; der Autor hat bei Lepra tuberosa in 60 Fällen (von diesen ergaben 5 Fälle ±) eine Hämolysehemmung mit dem Antigen aus Hautknoten und in 65 Fällen (von diesen ergaben 7 Fälle ±) mit Leberantigen erhalten. In Fällen von Lepra nervorum wurde das positive Resultat der Komplementbindung mit Hautlepromen in 46 Fällen erhalten (9 Fälle ergaben ±), und mit dem Leberantigen



wurde aus den 75 untersuchten Fällen in 53 Fällen Hämolysehemmung beobachtet (7 Fälle ergaben ±). Thomsen und Bjarnhjedinsen (29) haben die Komplementablenkung ausgeführt mit Serum von 16 Kranken bei Lepra nervorum (die maximale Serummenge war 0·2) und haben in allen Fällen ein negatives Resultat erhalten; 3 Fälle von Lepra tuberosa haben in der gleichen Dosis eine Hemmung der Hämolyse ergeben. Babes (3) hat in 7 Fällen von Lepra tuberosa mit dem wässerigen Antigen aus Lepromen bei Dosen des Serums von 0·2 bis 0·6 die Komplementbindung erhalten; in 2 Fällen von Lepra nervorum hat er in der Dosis 0·4 auch eine positive Reaktion erhalten; schließlich in einem Falle von geheilter (?) Lepra hat er mit der gleichen Dosis (0·4) ein negatives Resultat erhalten.

Beim Studium dieser Literaturangaben fällt es auf, daß die Fälle von Lepra nervorum mit wässerigem Antigen aus Lepromen entweder eine minder ausgesprochene Hemmung der Hämolyse (Biehler und Eliasberg), oder gar keine Hemmung hervorrufen (Thomsen und Bjarnhjedinsen), oder die Hemmung in einem geringeren Prozentsatz von Fällen ergeben, als es bei Lepra tuberosa der Fall war (Koichi-Nishiura).

Wenn wir die Mengen des Serums in Betracht ziehen, mit welchen die Autoren gearbeitet haben, so sehen wir hier eine vollständige Bestätigung der von uns ausgesprochenen Ansicht über den geringen Gehalt an spezifischen Körpern im Blute bei Lepra nervorum und vollständige Übereinstimmung mit den Resultaten, die wir in analogen Fällen bei Anwendung der Kultur von Kedrowsky als Antigen erhalten haben. Wir zweifeln nicht daran, daß bei Anwendung einer größeren Serummenge, wie wir es in den negativen Fällen mit ganz analogem klinischem Bilde getan haben, auch die genannten Autoren in allen Fällen die Komplementablenkung erhalten hätten.

In der Tat, wie wir nachher erfuhren, ist der Kranke, der bei Biehler und Eliasberg (7) die negative Reaktion gegeben hat, derselbe, der bei uns unter Nr. 15 angeführt ist; auch wir haben bei ihm mit Antigen aus der Kultur von Kedrowsky in Dosen 0·1 und 0·2 eine vollständige Hämolyse erhalten; bei Erhöhung der Serummenge bis 0·8 haben wir die positive Reaktion erhalten (2 +).

Zu der oben gegebenen Übersicht können wir noch einige Angaben hinzufügen, die von Mesinescu (23) bei Anwendung von Antigen aus Granulomen bei lepraähnlicher Erkrankung der Ratten, die zuerst von Stephansky beschrieben worden ist, mit Serum von Leprakranken erhalten worden sind. Von 25 Fällen ergaben 23 die Komplementablenkung und 2 eine vollständige Hämolyse (die Serummenge betrug in allen



Fällen 0·1). Diese negativen Resultate gehören der Lepra nervorum an. Auch hierin liegt eine Bestätigung unserer Ansicht.[1]

Jetzt gehen wir zu der Darlegung unserer Versuche mit der Kultur von Duval über. Diese Versuche hatten den Zweck, einerseits das Verhältnis der Kultur Duvals zur Lepraerkrankung klarzulegen, soweit das an unseren Kranken zu konstatieren möglich war, andererseits das Verhältnis zwischen den Mikroorganismen von Kedrowsky und Duval festzustellen, soviel es mit Hilfe von Tierversuchen festzustellen möglich war. Von allen 28 Kranken haben nur 2 eine scharf positive Reaktion der Komplementbindung mit der Kultur von Duval gegeben; der Kranke Nr. 28 hat sogar bei 0·1 in der Serumverdünnung 1:5 4+ gegeben; im Falle Nr. 3 war die Reaktion viel weniger intensiv, sogar bei 1·0 ccm des Serums in der Verdünnung 1:5 (= 0·2 unverdünnt) stieg sie nur auf 2+. In keinem der übrigen 26 Fälle hat die Reaktion auch nur + erreicht, obwohl in allen diesen Fällen für die Reaktion die Dosis 0·1 und 0·2 des unverdünnten Serums genommen wurde. In 7 Fällen (Tabelle II, Nr. 1, 2, 20, 22, 23, 25 und 27) ist die Reaktion der Komplementablenkung durch ± angegeben; in den übrigen 19 Fällen ist die Komplementbindung mit der Kultur von Duval überhaupt nicht beobachtet worden. In bezug auf Fall Nr. 28 ist hinzuzufügen, daß der Gehalt der Antikörper gegenüber der Kultur von Duval sich nach der Behandlung des Kranken mit Leprin vermindert hat. Es ist vollkommen möglich in allen Fällen, auch in Nr. 3, die nicht scharf ausgesprochene Komplementablenkung mit der Kultur von Duval, als eine Gruppenreaktionserscheinung zu erklären, aber eine solche Erklärung ist auf den ersten Blick auf Fall Nr. 28 nicht anwendbar und dieser Fall müßte dann bei unserer Ausführungsmethode der Bordet-Gengou-Reaktion unaufgeklärt bleiben. Im Anfang unserer Arbeit haben wir die Untersuchungen von Bayon, die von ihm benutzte Methode und die erhaltenen Resultate sehr ausführlich analysiert. Wenn wir auf diese Arbeit noch einmal zurückkommen, sehen wir, daß das Serum des Kranken mit Duvals Kultur nicht nur in Verdünnungen 1:5, sondern auch in Verdünnungen 1:10, parallel mit der Kultur von Kedrowsky die Komplementbindung gibt und, daß es erst bei weiterer Durchführung der quantitativen Methode von Dean dem Autor gelungen ist, mit unzweifelhafter Deutlichkeit den Gruppencharakter der Reaktion des Serums des Leprösen mit der Kultur von Duval zu zeigen. Offenbar haben auch wir in unserem Falle mit einem solchen relativen Reichtum des Serums an

[1] Die gleichen Resultate erhielt Mesinescu bei Anwendung von Antigenen aus Menschenlepromen.



Gruppenrezeptoren zu der Kultur des englischen Autors zu tun, und es ist anzunehmen, daß wir bei Anwendung der Methode von Dean hätten nachweisen können, daß es sich hier, bei dem Kranken Nr. 28, nur um eine Gruppenreaktion und nicht um einen ätiologischen Zusammenhang zwischen der Kultur von Duval und der leprösen Erkrankung handelt. Die Methode Deans verlangt das Vorhandensein großer Serummengen, was bei uns nicht der Fall war; aus diesem Grunde konnte dieser Versuch bei aller seiner Wichtigkeit nicht ausgeführt werden.

Um den Zusammenhang zwischen der Kultur von Kedrowsky und von Duval aufzuklären, wurde von uns die Immunisierung von Kaninchen mittels dieser Kulturen vorgenommen.

Kaninchen Nr. 1. Immunisierung mittels der bei 70° im Laufe von 2 Stunden getöteten Kultur von Kedrowsky. Die Zeiträume zwischen den vier intravenösen Immunisierungen betragen je 7 Tage. Eingeführt wurden 1, 2, 3, 4 Ösen (die Öse war 5 mal größer als die Normalöse). Der Versuch wurde ausgeführt mit dem Serum, welches 8 Tage nach der letzten Injektion entnommen worden war.

Kaninchen Nr. 2. Wurde mit der gleichen Kultur von Kedrowsky immunisiert. Drei Injektionen mit 1, 2, 3 Ösen. Aderlaß wurde am 9. Tage nach der letzten Injektion ausgeführt.

Kaninchen Nr. 3. Immunisierung mittels der bei 70° im Laufe von 2 Stunden getöteten Kultur von Duval. Vier intravenöse Injektionen in Zwischenräumen von 8 Tagen: $^1/_2$, 1, 4 und 4 Ösen. Blutentnahme 8 Tage nach der vierten Injektion.

Kaninchen Nr. 4. Wurde mit der gleichen Kultur wie Nr. 3 (Duval) immunisiert. Drei Injektionen mit 1, 2, 3 Ösen. Die Blutentnahme erfolgte am 9. Tage.

Kaninchen Nr. 7. Immunisierung mit Kultur von Kedrowsky und zwar intravenös jeden 2. Tag: 1, 2, 4 Ösen; Blutentnahme am 8. Tage.

Kaninchen Nr. 8. Wurde mit der Kultur von Kedrowsky jeden 2. Tag immunisiert. Drei Injektionen mit 1, $2^1/_2$ und 6 Ösen. Blutentnahme nach 18 Tagen.

Es wurden Versuche der gekreuzten Komplementablenkung mit Antigenen aus den Kulturen von Kedrowsky und Duval mit dem Serum dieser Kaninchen ausgeführt. Wie man aus der Tabelle IV ersieht, hat die gekreuzte Komplementablenkung mit Antigen von Duval bei den Sera der mit der Kultur von Kedrowsky immunisierten Kaninchen, und umgekehrt, entweder keinen Zusammenhang zwischen beiden ergeben (Nr. 1, 2, 3, 4) oder nur eine äußerst schwache Gruppenreaktion von der Intensität ±.



Es erübrigt, noch die Resultate unserer Versuche über das Verhältnis des Lepraserums zum B. tuberculosis Koch und des Tuberkelbacillus zum Stäbchen von Kedrowsky auseinanderzusetzen. Als Antigenmaterial haben wir eine homogene Kultur der Menschentuberkulose auf Wassermannschem Nährboden benutzt.

Leider konnten wir wegen Mangel an Serum unsere Versuche nur an 11 Aussätzigen ausführen, von denen 7 zur Lepra tuberosa (Nr. 1, 2, 5, 7, 10, 11, 21), 3 zur Lepra mixta (Nr. 4, 6, 9) und 1 Fall (Nr. 27) zur Lepra nervorum gehören. Von diesen 11 Fällen haben 8 die Reaktion der Komplementbindung mit tuberkulosem Antigen und auch einen vollen oder fast vollen Parallelismus mit der gleichen Reaktion mit der Kultur von Kedrowsky gezeigt. Nur bei den Sera Nr. 5, 6 und 27 können wir beobachten, daß die Menge von Antikörpern gegen Kultur von Kedrowsky größer ist, als gegen Tuberkelbacillus; die übrigen Fälle haben keinen irgendwelchen nennenswerten Unterschied an Gehalt von Antikörpern gegen Kultur von Kedrowsky und gegen Tuberkulosis gezeigt. Der Fall Nr. 1, wo wir eine schwache Intensität der Reaktion der Komplementbindung mit Tuberkelbacillus erhalten haben, kann natürlich als der Ausdruck einer unbedeutenden Gruppenreaktion erklärt werden; wir sehen aber keinen prinzipiellen Unterschied zwischen diesem und den anderen Fällen, da wir überhaupt unsere Resultate nicht als Beweise für die völlige Identität des Bacillus leprae und Bacillus tuberculosis betrachten.

Wir sind nur der Ansicht, und in unseren Versuchen sind dafür Beweise gegeben, daß die Erreger der Lepra und der Tuberkulose in einer sehr nahen Verwandtschaft miteinander stehen. In einigen Fällen (Nr. 4, 7, 9, 10 und 28) ist diese Verwandtschaft so groß, daß es wenigstens mit Hilfe des gewöhnlichen quantitativen Komplementbindungsversuches nicht möglich ist, Antikörper, die nur für die Kultur von Kedrowsky charakteristisch sind, nachzuweisen; es ist aber wohl möglich, daß dies bei der Anwendung von anderen, viel feineren Methoden, z. B. mittels der Methode Dean oder mittels der Zerlegung in „Partialantigene“ nach Much, zu erreichen wäre. In anderen Fällen (Nr. 1, 5, 6 und 27) gelingt es mittels der gewöhnlichen quantitativen Reaktion Bordet-Gengou vollständig klar nachzuweisen, daß diese zwei Mikroorganismen, die in engem genetischem Zusammenhange stehen, zwei selbständige reine Arten sind, wozu noch als weiterer Beweis die Fälle Nr. 2 und 11 dienen können, bei welchen einerseits eine scharfe Reaktion der Komplementbindung mit der Kultur von Kedrowsky (im ersten Falle 3 +, im zweiten 2 +), andererseits aber eine vollständige Hämolyse mit dem tuberkulösen Antigen festzustellen war.



Ta[illegible]

Nr. der Kaninchen	Kultur Kedrowsky				
	Serum unverdünnt		Serum verdünnt 1:5		Ser[illegible] verd[illegible] 1:[illegible]
	0·1	0·2	0·1	0·9	0·[illegible]
1	++++	0	++++	++++	0
2	++++	0	++++	++++	0
3	—	0	—	—	0
4	—	0	—	±	0
7	++++	++++	++++	0	+[illegible]
8	++++	++++	++++	0	+[illegible]

Die Versuche an Tieren, die mit einer Leprome von dem Kranken Nr. 28 infiziert worden waren (Tabelle III), weisen ganz unzweideutig auf eine enge Verwandtschaft zwischen diesen beiden pathogenen säurefesten Mikroorganismen, nicht aber auf ihre Identität hin.

Um in möglichst reiner Form die Frage über das Verhältnis der Kultur von Kedrowsky zum Tuberkelbacillus zu studieren, sind von uns Komplementbindungsversuche angestellt worden mit einem Antigen aus dem Bacillus tuberculosis und zwar an Tieren, die mit der Kultur von Kedrowsky immunisiert worden waren (Tabelle IV, Nr. 7 und 8): durch diese Versuche konnten wir uns von der nahen Verwandtschaft dieser zwei Kulturen, nicht aber von ihrer Identität überzeugen. Während bei diesen Versuchen die Intensität der Reaktion Bordet-Gengou in großen Serumdosen mit den beiden Kulturen parallel verläuft, verringert sich bei Anwendung einer kleineren Serummenge die Intensität nur bei B. tuberculosis, nicht aber bei der Kultur von Kedrowsky; und wenn auch in beiden Fällen eine Abschwächung eintritt, so bleibt die Intensität bei der Kultur von Kedrowsky immerhin noch größer; die Reaktion bleibt bei der Kultur von Kedrowsky selbst dann noch positiv, wenn bei B. tuberculosis schon eine vollständige Hämolyse eingetreten ist.

Wenn wir uns zur Literatur der Frage wenden, so finden wir da eine Bestätigung unserer Ansichten über die Verwandtschaft der Erreger von Lepra und Tuberkulosis. Babes (3) z. B. spricht sich in dem Sinne aus, daß die Lepra, deren Erreger zu der Gruppe der säurefesten Bakterien gehört, hinsichtlich ihrer spezifischen Reaktionen mit der Tuberkulose eine einheitliche Gruppe bildet; auf Grund seiner Untersuchungen

Kultur Duval				Kultur Bacillus tuberculosis			
…um unverdünnt		Serum verdünnt 1:5		Serum unverdünnt		Serum verdünnt 1:5	Serum verdünnt 1:10
…·1	0·2	0·1	0·9	0·1	0·2	0·1	0·1
–	—	—	—	0	0	0	0
–	—	—	—	0	0	0	0
-++	0	++++	++++	0	0	0	0
+	+++	—	++	0	0	0	0
±	0	±	+	+++	++++	++	+
±	0	—	±	+++	++++	++	+

weist er darauf hin, daß die Mehrzahl der Leprösen auf die Tuberkulinprobe, wie die Tuberkulösen selbst reagieren, wenn auch in anderer klinischer Weise. Den Einwänden einiger Autoren, z. B. Slatineanu und Danielopolu (26), die behauptet haben, daß solche Lepröse gleichzeitig auch Tuberkulöse waren, stellt Babes das äußerst überzeugende Argument entgegen, daß drei von seinen Leprösen, die auf das Tuberkulin reagierten, nach dem Tode einer eingehenden pathologisch-anatomischen und bakteriologischen Untersuchung auf Tuberkulose unterworfen wurden (unter anderem auch Injektion mit dem untersuchten Material von Meerschweinchen), wobei sich ein absolut negatives Resultat ergab. Nach den Untersuchungen v. Wassermann, Bruck und Lüdke und einer Reihe anderer Autoren (zitiert nach Babes und Busila) geben die tuberkulösen Individuen nur in einem unbeträchtlichen Prozentsatz der Fälle die Komplementbindung mit Tuberkulin, während Babes und Busila in 9 von 10 Leprafällen die Komplementbindung mit Tuberkulin beobachtet haben; dabei war in 2 Fällen von Lepra nervorum die Reaktion schwach, während bei einem Kranken, den die Autoren als geheilt (?) betrachteten, die Reaktion negativ war. Diese Angaben geben den Autoren das Recht, zu den Schlüssen zu gelangen, daß sowohl die Tuberkulin-Stichreaktion, als auch die Komplementbindung mit demselben auf die Verwandschaft beider Krankheiten, nicht aber auf ihre Identität hinweisen. Meier (22) hat in 8 aus 9 Fällen von Lepra tuberosa die Komplementbindung mit Tuberkulin erhalten, während bei Lepra nervorum kein einziger Patient die Komplementbindung mit Tuberkulin gab. Frugoni und Pisani (12) haben in 8 von 10 Fällen von Lepra die Komplementbindung mit Tuber-



kulin erhalten (mit Tuberkelbazillen aber nur in 3 Fällen). Es ist von Interesse festzustellen, daß die Fälle von negativer Reaktion der Komplementbindung mit Tuberkulin bei Frugoni und Pisani mit den negativen Reaktionen mit Antigen aus Lepromen zusammenfallen, während in den Versuchen von Babes und Busila, wo das Serum in Dosis 0·4 genommen wurde, in Fällen von Lepra nervorum eine scharfe Komplementbindung mit Antigen aus Lepromen und eine sehr schwache Reaktion mit Tuberkulin beobachtet worden ist. Wir müssen hier betonen, daß die positive Reaktion Bordet-Gengou mit Tuberkulin bei Leprösen, in Verbindung mit anderen Umständen, zu der Ansicht geführt hat, daß das Lepröseserum die Fähigkeit besitzt, mit allen Antigenen eine nicht spezifische Bindung zu geben (Kleinschmidt, Frugoni und Pisani).

Die Tatsache, daß Babes und Busila in Fällen von Lepra nervorum eine scharfe Reaktion der Komplementbindung mit Antigen aus Lepromen, eine sehr schwache aber mit Tuberkulin bei Anwendung von relativ großen Dosen des Serums beobachtet haben, ist leicht zu erklären in Rücksicht auf die Ansicht, daß bei Lepra nervorum die Anzahl der spezifischen Antikörper im Blute sogar gegen Krankheitserreger selbst, um so mehr also gegen die verwandten Mikroorganismen sehr klein ist. Als Illustration dafür kann uns die Kranke Nr. 27 dienen, bei welcher in der Dosis 0·2 mit Antigen von Kedrowsky 2 +, mit tuberkulösem Antigen dagegen nur + erhalten wurde.

Es erübrigt, nur noch die Resultate darzulegen, die wir mittels der Agglutinationsreaktion erhalten haben. Auf diese Versuche haben wir kein besonderes Gewicht gelegt, sowohl infolge der verhältnismäßigen Unvollkommenheit der Methode im Vergleich mit der Reaktion Bordet-Gengou, als auch infolge der kleineren Anzahl der von uns durchgeführten Versuche, was durch den Mangel an Serum hervorgerufen wurde.

Die Reaktion war immer von einer zweifachen Kontrolle begleitet: Aufschwemmung des entsprechenden Mikroorganismus in der physiologischen Lösung und in dem Normalserum. Die Reaktion wurde mit 0·5 ^{ccm} (Krankenserum) oder 1·0 ^{ccm} (Tierserum) ausgeführt. Sowohl die Kulturen von Kedrowsky und Duval, als auch die Kultur der homogenen Tuberkulose haben eine vollständig gleichmäßige Aufschwemmung gegeben. Die Reagensgläser wurden 2 Stunden im Brutschrank bei 37° und nachher 20 Stunden im Eisschrank gehalten. Die Resultate wurden nach 2 stündigem Stehen im Thermostat abgelesen und am Morgen nach dem Stehen im Eisschrank kontrolliert; als positiv wurden nur diejenigen Versuche angesehen, bei welchen nach 2 Stunden deutliche Flocken oder Kornbildungen zu sehen waren, die sich gegen Morgen am Boden absetzten, wobei die Flüssigkeitssäule klar wurde.



Tabelle V.

Nr. des Kranken	Kultur Kedrowsky			Kultur Duval			Kultur B. tuberculosis		
	1:5	1:10	1:25	1:5	1:10	1:25	1:5	1:10	1:25
1	+	—	—	—	—	—	—	—	—
2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	+	+	—	—	—	—	±	—	—
10	+	—	—	—	—	—	—	—	—
11	—	—	—	—	—	—	—	—	—
23	—	—	—	—	—	—	—	—	—
28	+	+	+	—	—	—	+	±	—

+ = vollständige Agglutination.
± = unvollständige Agglutination. Nach 2 Stunden Flocken und am Morgen ein Niederschlag; die Flüssigkeitssäule ist nicht ganz klar.
— = keine Agglutination.

Wie man aus Tabelle V sieht, gehen unsere Angaben mit den Angaben Spronks (27) auseinander, der die Agglutination in unvergleichlich größerer Verdünnung mit seinen Kulturen erhalten hat.

Von 9 Leprakranken, mit deren Serum uns die Agglutinationsreaktion einzustellen gelang, gehören sechs (Nr. 1, 2, 7, 10, 11 und 28) zur Lepra tuberosa, und drei (Nr. 4, 9 und 23) zur Lepra mixta. Mit der Kultur von Kedrowsky haben 4 Fälle ein positives Resultat ergeben; dieselben 4 Fälle haben eine vollständige Hemmung der Hämolyse sogar beim Verdünnen des Serums gegeben. Es ist zu erwähnen, daß der Fall Nr. 28, der eine sehr scharfe Reaktion Bordet-Gengou mit der Kultur Duvals ergeben hat, diese Kultur nicht agglutiniert hat, während er mit der Tuberkulosekultur die Agglutination selbst bei Verdünnung 1:10 ergab.

Überhaupt hat kein einziges Serum die Agglutination der Kultur von Duval ergeben. Von 3 Fällen von Lepra mixta hat das Serum Nr. 9 die Kultur von Kedrowsky agglutiniert in der Verdünnung 1:5 und 1:10; bei solchen Verdünnungen hat die Reaktion der Komplementbindung ein negatives Resultat ergeben; das gleiche war mit diesem Serum gegenüber der Tuberkulose der Fall. Hier muß erwähnt werden, daß weder das Kaninchen Nr. 5, noch der Cercopithecus, die mit der Leprome geimpft waren, eine Agglutination weder mit der Kultur von Kedrowsky und Duval, noch mit der Kultur B. tuberculosis ergeben haben.

Das gegenseitige Verhältnis zwischen den Kulturen von Kedrowsky, Duval und Tuberkulose, soweit es sich bei der Agglutination mit Serum



immunisierter Tiere herausgestellt hat, ist in der Tabelle VI zusammengestellt.

Tabelle VI.

Verdünnung des Serums	Kaninchen															
	Nr. 1		Nr. 2		Nr. 3		Nr. 7			Nr. 8			Nr. 9[1]		
	Kultur Kedrowsky	Kultur Duval	Kultur Kedrowsky	Kultur Duval	Kultur Kedrowsky	Kultur Duval	Kultur Kedrowsky	Kultur Duval	Kultur B. tubercul.	Kultur Kedrowsky	Kultur Duval	Kultur B. tubercul.	Kultur Kedrowsky	Kultur Duval	Kultur B. tubercul.
1 : 5	+	—	+	—	—	+	+	—	+	+	—	+	—	+	—
1 : 10	+	—	+	—	—	+	+	—	+	+	—	+	—	±	—
1 : 50	+	—	+	—	—	+	+	—	+	+	—	±	—	—	—
1 : 100	+	—	+	—	—	+	+	—	+	±	—	—	—	—	—
1 : 200	+	—	+	—	—	+	+	—	+	—	—	—	—	—	—
1 : 250	+	—	+	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 500	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 1000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 1500	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

[1] Mit dem Serum dieses mit der Kultur von Duval immunisierten Kaninchens wurde nur die Agglutination ausgeführt. Gang der Immunisation wie bei Nr. 8.

Bei der Betrachtung der Angaben der Tabelle VI kommen wir zu dem Schluß, daß es mit Hilfe der gekreuzten Agglutination unmöglich ist, sich auch von der Verwandtschaft zwischen den Mikroorganismen von Kedrowsky und Duval zu überzeugen. Man kann hier aber einen engen genetischen Zusammenhang zwischen der Kultur von Kedrowsky und Bacillus tuberculosis konstatieren; die Kultur Duvals aber hat keine Verwandtschaft mit dem Bacillus tuberculosis erwiesen.

Schlußfolgerungen.

1. Die Kultur von Kedrowsky ist identisch mit dem Bacillus leprae Hansen, denn das Serum von Leprösen enthält in gleichem Maße spezifische, durch die Reaktion Bordet-Gengou nachweisbare Antikörper sowohl gegen Kultur von Kedrowsky, als auch gegen die Antigene aus Lepromen, in denen sich die Hansenstäbchen befinden.

2. Soviel aus den zu unserer Verfügung stehenden Leprafällen festzustellen möglich war, spielt die Kultur von Duval in der Ätiologie dieser Krankheit keine Rolle.



3. Bacillus tuberculosis Koch steht in naher Verwandtschaft zum Bacillus leprae Hansen und zu seiner reinen Kultur, als welche in unserer Arbeit die Kultur von Kedrowsky auftritt.

4. Das Serum von Leprösen zeigt keine Fähigkeit, mit jedem bakteriellen Antigen das Komplement zu binden. Eine derartige Ansicht gründet sich auf ein Mißverständnis und wird aufrechterhalten, einerseits durch das Auftreten der Wassermannschen Reaktion bei Lepra, deren Ursachen in einer ganz anderen Sphäre zu suchen sind, andererseits durch die positive Reaktion Bordet-Gengou bei Leprakranken mit dem Bacillus tuberculosis und seinem Produkte, dem Tuberkulin.

Es ist uns eine angenehme Pflicht, am Schlusse unserer Arbeit dem Direktor des Instituts, Hrn. Priv.-Doz. Dr. W. Kedrowsky, unseren herzlichen Dank auszusprechen für seine Unterstützung, sein wohlwollendes Entgegenkommen bei der Ausführung unserer Arbeit, und für die Überlassung aller zur Arbeit notwendigen Mittel.

Dem hochverehrten Hrn. Dr. Biehler bringen wir unseren aufrichtigen Dank dar für das zu unserer Verfügung gestellte Material des Leprosoriums zu Riga und für die freundliche Aufnahme in seinem glänzend eingerichteten Laboratorium.



Literatur-Verzeichnis.

1. Babes, Lepra. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen* von W. Kolle und A. von Wassermann.
2. Derselbe, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. LIX. Abt. I. Orig.
3. Babes u. Busila, *Zeitschrift für Immunitätsforschung.* Bd. VII.
4. Bayon, *Transactions of the Society of Tropical Medicine and Hygiene.* Vol. V.
5. Bertarelli, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. IL. Abt. I. Refer.
6. Biehler u. Eliasberg, *Lepra.* Vol. IX.
7. Dieselben, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1911.
8. Citron, *Handbuch der Technik u. Methodik der Immunitätsforschung* von Kraus u. Levaditi. Bd. II.
9. Duval, *The Journal of experim. Medicine.* Vol. XII.
10. Eitner, *Wiener klin. Wochenschrift.* 1906.
11. Derselbe, *Ebenda.* 1908.
12. Frugoni u. Pisani, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1909.
13. Gauscher u. Abrami, *Zeitschrift f. Immunitätsforschung.* Refer.
14. Kaplan, *Americ. Journ. Med. Sc.* Vol. CXL.
15. Kedrowsky, *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXVII.
16. Derselbe, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXXV.
17. Derselbe, *Diese Zeitschrift.* Bd. LXVI.
18. Kleinschmidt, *Münchener med. Wochenschrift.* 1909.
19. Koichi-Nishiura, *Zeitschrift f. Immunitätsforschung.* Bd. VII.
20. Leuchs, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1907.
21. Maslakowetz u. Liebermann, *Archiv Biolog Nauk.* (Russisch.)
22. Meier, *Mitteil. u. Verhandl. der II. intern. wissenschaftl. Lepra-Konferenz.* Bd. III.
23. Mesinescu, *Compt. rend. Soc. Biol.* 1909.
24. Much, *Münchener med. Wochenschrift.* 1912.
25. Passini, *Zeitschrift f. Immunitätsforschung.* Refer.
26. Slatineanu et Danielopolu, *Compt. rend. Soc. Biol.* 1909.
27. Spronk, *Centralblatt f. Bakteriologie.* Bd XXV. Refer.
28. Steffenhagen, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1910.
29. Thomsen u. Bjarnhjedinsen, *Zeitschrift f. Immunitätsforschung.* Bd. VII



Ein tragbarer Pettersson-Palmqvist-Apparat.

Von

R. P. Anderson.[1]

Der nachteilige Einfluß des Aufenthaltes in überfüllten und schlecht ventilierten Räumen auf das Wohlbefinden und die Gesundheit des Menschen ist der Ansammlung von Respirationsprodukten in der Luft dieser Räume zuzuschreiben und zwar in erster Linie dem Kohlendioxyd und Wasserdampf.[2]

Da der Gehalt der unter normalen Verhältnissen eingeatmeten Luft ungefähr 0·03 Prozent Kohlendioxyd, der der ausgeatmeten Luft 4 Prozent Kohlendioxyd (neben 6 Vol.-Prozent Wasserdampf) beträgt, sind hiermit die extremen Grenzen der Zusammensetzung der Luft bewohnter Räume gegeben. Während zur Beurteilung der sanitären Verhältnisse von Wohnräumen neben dem Kohlendioxydgehalt auch die Feuchtigkeit der Luft von ausschlaggebender Bedeutung ist, ist zur Prüfung der Ventilation eines Raumes nur der Kohlendioxydgehalt von Wert, da der Feuchtigkeitsgehalt auch unter normalen Bedingungen in weiten Grenzen variieren kann, je nach Feuchtigkeit der Außenluft[3] und Temperatur des Raumes.

Die Methoden zur Bestimmung von Kohlendioxyd in Luft lassen sich in zwei Hauptgruppen einteilen: 1. die titrimetrische Methode, bei welcher das Kohlendioxyd durch eine Alkali- oder Barytlauge von bekanntem Gehalt absorbiert und der Gehalt aus dem Grade der Neutralisation dieser

[1] Ins Deutsche übertragen von Fritz Friedrichs.

[2] Die Gegenwart organischer Gifte in den Atmungsgasen ist nach neueren Untersuchungen unwahrscheinlich.

[3] Der Wassergehalt der Atmosphäre in Ithaca schwankt zwischen 0·1 bis 4·0 Vol.-Prozent und mehr.



Lauge berechnet wird, und 2. die gasvolumetrische Methode, bei welcher das Kohlendioxyd durch die Volumenkontraktion einer gemessenen Luftmenge nach Absorption des Kohlendioxyds bestimmt wird.

Die Methoden der I. Hauptgruppe sind in ihrer Ausführung sehr verschieden. Man absorbiert entweder a) das Kohlendioxyd einer bestimmten Luftmenge mittels eines Überschusses von Normallauge und titriert den Überschuß nach der Absorption mit Normalsäure zurück, oder b) man bestimmt die Luftmenge, welche nötig ist, um eine gemessene Menge Normallauge vollständig in Bikarbonat überzuführen, oder c) man bringt eine bestimmte Menge Normallauge in Berührung mit einem Überschuß an Luft und bestimmt die Zeit, welche nötig ist, die Normallauge vollständig in Bikarbonat umzuwandeln. Da die Dauer dieser Reaktion umgekehrt proportional dem Kohlendioxydgehalt der Luft ist, kann hieraus auf den Gehalt der angewandten Luft an Kohlendioxyd geschlossen werden. Die verschiedenen Modifikationen der Pettenkoferschen Methode fallen unter Untergruppe a) und sind die exaktesten aller Methoden in Hauptgruppe I. Sie besitzen nur den Nachteil, daß sie sehr langwierig sind und die erforderliche Apparatur nicht leicht zu transportieren ist.

Zur Ausführung von Bestimmungen nach der gasvolumetrischen Methode (Hauptgruppe II) sind hauptsächlich zwei Apparate in Gebrauch, der Pettersson-Palmqvist- und der Haldanesche Apparat. Von beiden liefert der Pettersson-Palmqvist die bei weitem exaktesten Resultate, besitzt aber den Nachteil, zu groß, um leicht tragbar zu sein. Beide Apparate sind jedoch dem ernsten Einwande offen, daß die Luftprobe ohne jede Vorrichtung, sie auf die Temperatur des Wassermantels zu bringen, direkt in den Apparat eingesaugt wird.[1]

Die nebenstehende Modifikation des Pettersson-Palmqvistschen Apparates vermeidet alle diese Nachteile, sie ist leicht tragbar und gibt schnelle und exakte Resultate bis 5 Vol.-Prozent Kohlendioxyd in Luft.

Beschreibung des Apparates.

In nebenstehender Skizze ist *B* die Bürette, *P* die Pipette, *C* das Kompensationsrohr, *M* das Manometer, *Z*, *Z'*, *Z''* eine Kupferschlange, und *L* eine Niveaukugel. Das obere Ende der Bürette kommuniziert

[1] Um den Pettersson-Palmqvistschen Apparat leicht tragbar zu machen, sind kürzlich zwei Modifikationen konstruiert worden (Bleier, *diese Zeitschrift* 1898, Bd. XXVII, S. 111 und Roggers, *Katalog* von Eimer und Amend), ohne jedoch die letztgenannte Fehlerquelle zu vermeiden.

durch Hahn 1 mit der Pipette, durch Hahn 2 mit dem Manometer, und durch den Dreiweghahn 3 direkt oder durch die Kupferschlange mit der Atmosphäre. Der Hahn 4 ist ebenfalls als Dreiweghahn ausgebildet, so daß man entweder das Kompensationsrohr mit dem Manometer oder beide mit der Atmosphäre verbinden kann. Hahn 5 dient als Einlaß für die Manometerflüssigkeit. Das untere Ende der Bürette steht durch die

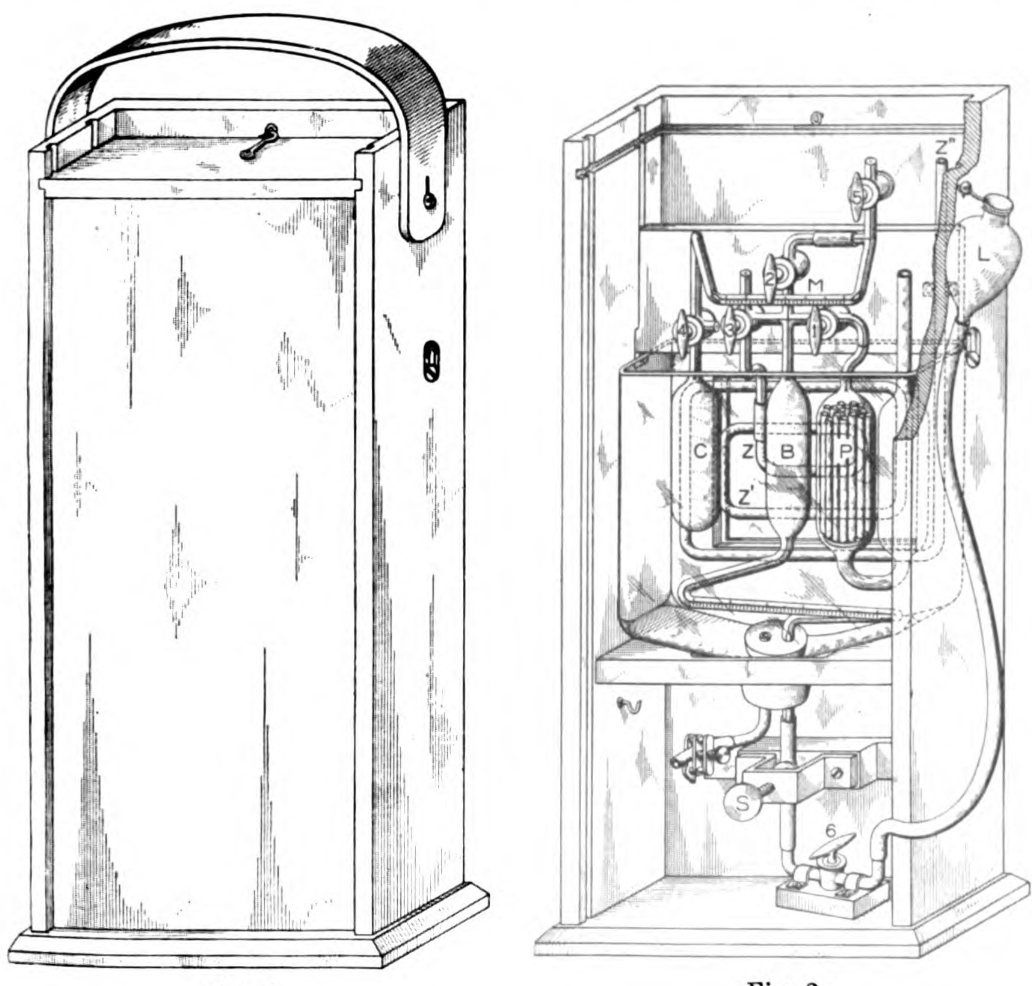


Fig. 1. Fig. 2.

Kompressionsschraube *S*, den Hahn 6 und zwei Gummischläuchen in Verbindung mit der Niveaukugel. Die Bürette, Pipette, das Kompensationsrohr und die Kupferschlange sind vollständig von Wasser umgeben und an einem Brett befestigt, welches sich in an der Innenseite des Kastens befindlichen Nuten leicht aus- und einschieben läßt und mit Hilfe zweier Bolzen in der passenden Höhe gehalten werden kann. Diese Anordnung erleichtert sehr die Auseinandernahme des Apparates zwecks

Reinigung, Reparatur gebrochener Teile und Einpassen neuer Glasteile. Das Wasser, welches den ganzen Apparat während der Bestimmung auf konstanter Temperatur hält, befindet sich in einem Glasgefäß von rechteckigem Querschnitt und plangeschliffener Vorderwand. Um die Verbindung der Bürette mit der Niveaukugel zu ermöglichen und um das Wasser aus dem Behälter nach beendeter Analyse leicht entfernen zu können, befindet sich am Boden dieses Gefäßes ein Tubus mit doppelt durchbohrtem Stopfen, durch welchen die Kapillare der Bürette und ein Ausflußrohr geführt sind.

Die Bürette, deren Inhalt ungefähr 25 ccm beträgt, endigt in einer Kapillare, welche in Zehntausendstel des gesamten Volumens geteilt ist. Im Gegensatz zur ursprünglichen Form des Apparates ist diese Kapillare in aus der Figur ersichtlichen Weise gebogen und zwar so, daß der kalibrierte Teil nahe der vorderen Glaswand zu liegen kommt. Hierdurch ist viel Raum gespart worden ohne Beeinträchtigung der Präzision.

Der Kasten ist so eingerichtet, daß die vordere und obere Wand leicht zu entfernen sind und trägt an der Rückwand ein Fenster zwecks Erleichterung der Ablesung.

Vorbereitung des Apparates.

Um den Apparat für den Gebrauch fertig zu machen, entfernt man die Glasteile aus dem Apparat, reinigt sie mit Chromsäure und Wasser und trocknet sie mit Alkohol, Äther und trockener Luft. Auch Hahn 6 und die Schläuche, welche die Bürette mit der Niveaukugel verbinden, sind gut zu reinigen, da in diesen Teilen zurückgebliebener Staub von dem Quecksilber leicht in den Apparat überführt werden kann und die Genauigkeit der Resultate beeinträchtigt. Die Hähne sind leicht einzufetten.

Nachdem die Glasteile wieder in das Wasser eingesetzt sind, verbindet man das untere Ende der Bürette mit der Niveaukugel und füllt durch diese ungefähr 30 ccm gereinigtes, am besten destilliertes Quecksilber in den Apparat. Durch den offenen Schenkel des Hahnes 3 saugt man nun einen Tropfen Wasser, entsprechend ungefähr einer Flüssigkeitssäule von 5 mm in der Kapillare, in die Bürette ein (hierfür sind die Hähne 1 und 2 zu schließen, 3 und 6 zu öffnen).

Das Einführen der Manometerflüssigkeit (Azobenzol, gelöst in Petroleum) geschieht in folgender Weise: Die Bürette *B* ist fast völlig gefüllt mit Quecksilber, durch Öffnen der Hähne 6, 2 und 5 und Heben der Niveaukugel. Hahn 6 wird dann geschlossen und die Kompressionsschraube *S* angezogen. Eine kleine Menge Manometerflüssigkeit (genügend um die



Kapillare auf 5 mm Länge zu füllen) wird nun mittels einer Pipette und vorsichtigem Lockern der Kompressionsschraube durch den freien Schenkel des Hahnes 5 in den Apparat eingezogen (Hahn 1, 3 und 4 sind dabei zu schließen) und nach Schließen des Hahnes 5 und Öffnen des Hahnes 4 durch Anziehen der Kompressionsschraube in die Manometerröhre überführt.

Die Pipette wird dann mit Kalilauge (1 Tl KOH in 2 Tl H_2O) beschickt und nach Öffnen von Hahn 1 durch Senken der Niveaukugel bei geschlossenen Hähnen 2 und 3, auf die zwischen Hahn 1 und der Pipette befindlichen Marke eingestellt.

Handhabung des Apparates.

Bevor man zur Prüfung der Luft schreitet, sollten folgende Bedingungen erfüllt sein: Erstens das Wasser im Behälter sollte Zimmertemperatur haben, was leicht durch Füllen und Aufstellen des Apparates einige Stunden vorher in dem prüfenden Raum zu erreichen ist. Zweitens soll der Apparat nicht im direkten Sonnenlicht, aber auch nicht im Schatten stehen. Drittens muß die Luft im Manometer- und Kompensationsrohr auf Atmosphärendruck gebracht werden, was leicht durch Öffnen der Hähne 4 und 5 geschieht.

a) Entnahme und Messen der Gasprobe.

Durch Heben der Niveaukugel *L* und Öffnen der Hähne 6 und 3 wird die Bürette vollständig mit Quecksilber gefüllt; der Dreiweghahn 3 wird dann so gedreht, daß die Bürette mit der Kupferschlange kommuniziert. Durch einmaliges Ansaugen der Luft durch die Kupferschlange und Ausstoßen derselben direkt in die Atmosphäre (durch entsprechendes Drehen des Dreiweghahnes 3 und Heben und Senken der Niveaukugel) wird etwa im Apparat vorhandene Luft anderer Zusammensetzung als die zu untersuchende durch letztere verdrängt. Ist es nötig die Probe von einer bestimmten mit dem Apparat nicht direkt zugänglichen Stelle des Raumes zu entnehmen, so stellt man aus Kapillaren eine Verbindung zwischen dem freien Ende der Kupferschlange *Z'* und dieser Stelle her. Hiernach beginnt man mit der eigentlichen Probenahme. Man saugt nun durch die Kupferschlange soviel Luft in die Bürette, daß der Meniskus dicht unter dem Nullstrich in der Kapillare steht. Hahn 6 wird dann geschlossen und die Kompressionsschraube *S* so lange angezogen, bis der Meniskus den Nullstrich erreicht hat. Wenn man sicher ist, daß die Gasprobe in der Bürette Luftdruck erreicht hat[1], schließt man Hahn 3. Hahn 2

[1] Auf Grund der verhältnismäßig großen Reibung in der Kapillare dauert dies meist einige Sekunden.



wird nun geöffnet und die Stellung der Manometerflüssigkeit abgelesen. Um sicher zu sein, daß das Manometer auch richtig funktioniert, ist es gut, hierbei die Kompressionsschraube etwas zu bewegen und zu beobachten, ob sich die Flüssigkeit frei bewegt. Hierauf wird Hahn 2 geschlossen.

b) Absorption des Kohlendioxyds und Messen des Restvolumens.

Durch Öffnen der Hähne 1 und 6 wird die Gasprobe durch Heben der Niveaukugel in die Absorptionspipette gedrückt, bis die Sperrflüssigkeit das Kreuzstück erreicht. Der Hahn 1 wird dann geschlossen und das Gas 1 Minute in Berührung mit der Kalilauge belassen. Hiernach wird der Hahn 1 wieder geöffnet und das Gas durch Senken der Niveaukugel in die Bürette zurückgesogen, bis der Meniskus der Kalilauge dieselbe Stellung einnimmt wie zuvor. Ein Übersteigen der Lauge in die Bürette ist sorgfältigst zu vermeiden. Der Meniskus der Sperrflüssigkeit in der Bürette wird nun ungefähr auf den Nullstrich eingestellt und Hahn 6 geschlossen. Jetzt öffnet man den Hahn 2 und bringt durch entsprechendes Drehen der Kompressionsschraube *S* die Manometerflüssigkeit in die frühere Stellung. Der Stand der Sperrflüssigkeit in der Kapillare gibt nun direkt den Kohlendioxydgehalt der Luft in hundertstel Prozenten an.

Vorteile des Apparates.

Die Vorteile dieser Modifikation gegenüber der ursprünglichen Form des Pettersson-Palmqvistschen Apparates sind wie folgt:

Erstens ist der neue Apparat leichter und bequemer zu handhaben. Infolge seiner kompendiösen Konstruktion ist der Apparat leicht mit einem Blick zu übersehen und alle Hähne bequem zu erreichen. Um Ablesungen zu machen, hat der Untersucher nicht mehr nötig, den Rumpf zu beugen und zu strecken. So gering auch dieser letztere Vorteil auf den ersten Blick erscheinen mag, so hoch wird er von demjenigen geschätzt werden, welcher je die körperliche Anstrengung des ununterbrochenen stundenlangen Kniebeugens beim Prüfen von Ventilationsanlagen mit dem alten Apparat am eigenen Körper gefühlt hat. Daß eine Ermüdung des Untersuchers auch die Präzision der Resultate beeinträchtigt, liegt auf der Hand.

Zweitens ist der Apparat leichter tragbar. Die äußeren Abmessungen des neuen Apparates sind $11 \times 18 \times 42^{cm}$ im Gegensatz zu den Dimensionen $24 \times 24 \times 92^{cm}$ des alten Apparates, wie er von der Firma Greiner & Friedrichs geliefert wird. Diese Verringerung in der Größe wurde dadurch erreicht, daß der Bürette die aus Figg. 1 und 2 ersichtliche Gestalt gegeben und auch andere Teile dieses Apparates mehr kompakt



konstruiert wurden. Durch diese Abänderungen wurde keine Verminderung der Präzision verursacht, nur die Dauer der Bestimmungen ist um ein Geringes verlängert worden, da die scharfen Biegungen am unteren Ende der Bürette die Ausflußgeschwindigkeit des Quecksilbers etwas verringern und so die zum Füllen und Entleeren der Bürette nötige Zeit unbeträchtlich verlängern.

Drittens ist der neue Apparat mit einer in den Wassermantel des Apparates eingetauchten Kupferschlange versehen, um die Gasprobe schnell auf die Temperatur des Apparates zu bringen. Diese Vorrichtung ist nicht allein nötig, wenn die Gasprobe von einem Platze des Raumes, an welchem eine von der allgemeinen Raumtemperatur verschiedene Temperatur herrscht, sondern in allen Fällen, da die Temperatur des Wassermantels gewöhnlich durch Verdunsten des Wassers etwas niedriger ist als die der umgebenden Atmosphäre. Dies letztere ist besonders im Winter der Fall, wenn niedriger Feuchtigkeitsgehalt der Luft vorherrscht. Die Differenz zwischen der Wassertemperatur und der Temperatur der umgebenden Atmosphäre kann dann 4^{0} und mehr betragen. Es braucht lange Zeit, bis eine Gasprobe, welche direkt in die Bürette eingesogen wurde, die Temperatur des Apparates erreicht hat. Wenn also brauchbare Resultate mit der ursprünglichen Form des Pettersson-Palmqvistschen Apparates oder mit irgend einer der unter Gruppe II genannten Formen erhalten werden sollen, ist es unbedingt erforderlich, nach Einsaugen der Gasprobe zu warten, bis diese Bedingung erfüllt ist. In vielen Fällen ist die durch Temperaturdifferenzen der Gasprobe verursachte Volumenkontraktion größer als die durch Absorption des Kohlendioxyds erhaltene. Durch Anwendung einer Kupferschlange erspart man diese Wartezeit und diese unter Umständen recht beträchtliche Fehlerquelle.

Der Apparat wird fabriziert und in den Handel gebracht von der Firma Greiner & Friedrichs, G. m. b. H., Stützerbach, Thüringen.



Zur Morphologie der Erreger der Schlafkrankheit am Rovumafluß (Deutsch-Ostafrika).

Von

Dr. M. Taute,
Stabsarzt in der Kaiserl. Schutztruppe für Deutsch-Ostafrika.

Im Laufe des letzten Jahres wurde in Deutsch-Ostafrika im Gebiete des Rovuma, des Grenzflusses gegen die portugiesische Kolonie Moçambique ein neuer Herd von menschlicher Trypanosomiasis entdeckt. Es entstand die Frage, ob die dortige Seuche identisch mit der in Britisch-Nyassaland aufgetretenen, durch das Tryp. rhodesiense verursachten Krankheit ist, oder ob vielleicht das Tryp. gambiense von Nordwesten oder Norden her eingeschleppt worden war und dann durch Vermittlung der reichlich vorhandenen Glossina morsitans zu einer Endemie führte.

Die letztere Annahme hatte bei der geographischen Lage und den Verkehrsverhältnissen des Rovumagebiets von vornherein keine große Wahrscheinlichkeit für sich. Auch der klinische Verlauf der Erkrankungen, der mit „Schlaf"krankheit im eigentlichen Sinne des Wortes wenig gemein hat, die hohe Virulenz und die teilweise ganz außerordentliche Atoxylfestigkeit der Blutparasiten ließen gleich von Anfang an als Krankheitserreger das Tryp. rhodesiense vermuten. Endlich sprechen die Anamnesen der einzelnen Fälle zugunsten einer Einschleppung der Seuche vom Süden her, wenn auch über die epidemiologischen Verhältnisse im portugiesischen Gebiet bei dem Fehlen von Ärzten und bei der ablehnenden Haltung der Bevölkerung nichts Näheres bekannt sein konnte.

Inzwischen wurden, insbesondere durch die Untersuchungen von Stephens und Fantham, Stannus und Yorke, morphologische Eigentümlichkeiten des Tryp. rhodesiense bekannt. Diese, die sogenannten „posterior nuclear forms“, findet man zwar nur nach Verimpfung der Parasiten auf Affen oder Hunde, Ratten, Kaninchen und Ziegen und in größerer Zahl nur in bestimmten Stadien der Infektion, sie sind aber, wenn sie einmal nachgewiesen werden, sehr charakteristisch. Da derartiges nach den bisherigen Untersuchungen beim Trypanosoma gambiense nie beobachtet worden ist, so wird man zurzeit eine Differentialdiagnose zwischen Tryp. rhodesiense und gambiense durch die Feststellung von „Kernhinterendformen“ gelten lassen müssen.[1] Dabei bleibt es gleichgültig, ob man das Tryp. rhodesiense als eine neue Spezies oder nur als eine ausgeprägte Varietät des Tryp. gambiense anerkennen will.

Nach dem Gesagten mußte eine Prüfung der Morphologie der Trypanosomen der Schlafkrankheit am Rovuma von Interesse sein. Die hierzu benützten Blutausstriche verdanke ich Herrn Oberarzt S. Weck; sie stammen von einer Meerkatze, die mit dem Blut eines Schlafkranken aus dem Rovumagebiet infiziert worden war.

Glücklicherweise stand mir das unbedingt nötige Vergleichsobjekt in einer größeren Anzahl geeigneter Ausstrichpräparate zur Verfügung, welche ich mir am Tanganika von zwei Meerkatzen angefertigt hatte, denen Blut von dortigen Schlafkranken eingespritzt worden war.

Der Unterschied zwischen den Trypanosomen der Tanganika- und denen der Rovumagegend geht aus den Abbildungen deutlich hervor.

Typisch für das Rovuma-Trypanosoma im Gegensatz zum Tryp. gambiense sind diejenigen von den kurzen, gedrungenen Formen, bei denen sich der Hauptkern ganz ausgesprochen nahe dem Hinterende des Parasiten befindet (Figg. 28 bis 33). Diese mikroskopischen Bilder entsprechen vollständig den zuerst von Stephens und Fantham für Tryp. rhodesiense beschriebenen eigenartigen Kernlagerungen und stimmen auch mit denen überein, welche ich in Britisch-Nyassaland im Laboratorium von Sir D. Bruce im Blute von Versuchstieren sehen konnte, die mit dem dortigen Tryp. rhodesiense krank gemacht waren. Ich kann mich nicht erinnern, jemals im Blute von mit Tryp. gambiense infizierten Versuchstieren derartige Kernhinterendformen gesehen zu haben.

[1] Es ist aber noch keineswegs sicher, daß das Tryp. rhodesiense auf Grund dieser morphologischen Besonderheit auch gegenüber allen anderen Trypanosomenarten abgegrenzt werden kann. In der wichtigen Frage der Trypanosomen des Großwilds ist daher ganz besondere Vorsicht am Platz, und wir sind nicht berechtigt, solche Stämme, sobald sie im Versuchstiere Kernhinterendformen zeigen, ohne weiteres dem Trypanosoma rhodesiense zuzuzählen, während sie in Wirklichkeit teilweise vielleicht gar nicht menschenpathogen sind.

Trypanosoma gambiense, Tanganika-See.	Trypanosoma rhodesiense, Rovuma-Fluß.

M. Taute gez.

Maßstab: 0 10 20 30 40 Mikren.

Erklärung der nebenstehenden Abbildungen.

Die Figuren wurden mit dem Abbéschen Zeichenapparat unter Benützung von Zeiss Apochromat 2 mm, Kompensationsokular 8 (ohne Aufsatzring), Tubuslänge 160 mm, auf die Tischplatte entworfen. Dadurch entstand eine Vergrößerung von 1:1425.

Jedes Schematisieren wurde strengstens vermieden.

Die Abbildungen mußten sich auf eine Auswahl von besonders charakteristischen Formen beschränken; sie können daher nicht zu Schlüssen auf ein bestimmtes gegenseitiges numerisches Verhältnis der einzelnen Trypanosomenformen dienen.

Figg. 1—16. Trypanosoma gambiense im Blut von zwei Affen, die durch Injektion des Blutes von Schlafkranken aus dem Tanganikagebiet infiziert worden waren.

Figg. 1—3. Lange, schlanke Formen.
„ 4—10. Mittelformen.
„ 11—16. Kurze, gedrungene Formen.

Figg. 17—35. Trypanosoma rhodesiense im Blut eines Affen, der durch Injektion von Blut eines aus dem Rovumagebiet stammenden Schlafkranken infiziert worden war.

Figg. 17—19. Lange, schlanke Formen.
„ 20—24. Mittelformen.
„ 25—33. Kurze, gedrungene Formen, davon Figg. 28—33 ausgesprochene Kernhinterendformen
„ 34—35. Amöboide Formen mit und ohne Geißel.

Auch die von neuem vorgenommene Durchmusterung der noch in meinen Händen befindlichen Präparate von Tryp. gambiense fiel in dieser Richtung negativ aus.

Hinsichtlich der langen, schlanken Formen und Mittelformen besteht zwischen dem Tanganika-Trypanosoma und Rovuma-Trypanosoma kein Unterschied (Figg. 1 bis 10, 17 bis 24).

Auch eine große Zahl der kurzen, gedrungenen Formen ohne freie Geißel zeigt bei beiden Trypanosomenarten durchaus dasselbe Aussehen (Figg. 11 bis 16, 25 bis 27).

Im einzelnen sei noch folgendes bemerkt: Im Protoplasma der kurzen Formen der Rovuma-Trypanosomen findet man, wie das für Tryp. rhodesiense beschrieben ist, besonders starke Vakuolenbildung und reiche Granulationen (Figg. 25 bis 33), das Hinterende ist oft auffallend plump und massig (Figg. 29 und 33). Zu einer Differenzierung genügen natürlich solche allgemeine Charakteristika nicht, ebensowenig sind die Formen mit gleichsam „abgeschnittenem" Hinterende, auf die zuerst Stannus und Yorke[1] aufmerksam machten, eine ausgesprochene Besonderheit des Tryp. rhodesiense (Figg. 18, 29, 30); sie sind ähnlich, aber meist nicht so regelmäßig, beim Tryp. gambiense (Figg. 2, 3, 11, 16) zu sehen.

[1] Stannus u. Yorke, *Annals of Tropical Medicine and Parasitology.* 1911. Vol. V. Nr. 3.



Was die in den nebenstehenden Figuren 34 und 35 abgebildeten amöboiden Formen betrifft, so fand ich auch diese im peripheren Blut. Die geißellose Form (Fig. 35) zeigt eine deutliche Einrollungsfurche. Derartige runde Trypanosamenstadien sind insbesondere in der Lunge, der Milz, dem Knochenmark[1], dann auch in Drüsen[2,3] von einer Reihe von Autoren beobachtet worden. Formen, wie sie in Figur 34 und 35 dargestellt sind, wird man mit Laveran als einfache Involutionsgebilde bezeichnen; sie geben keine Veranlassung zur Aufstellung irgend eines Entwicklungszyklus des betreffenden Trypanosoma im Körper des Vertebraten.

Schlußsatz.

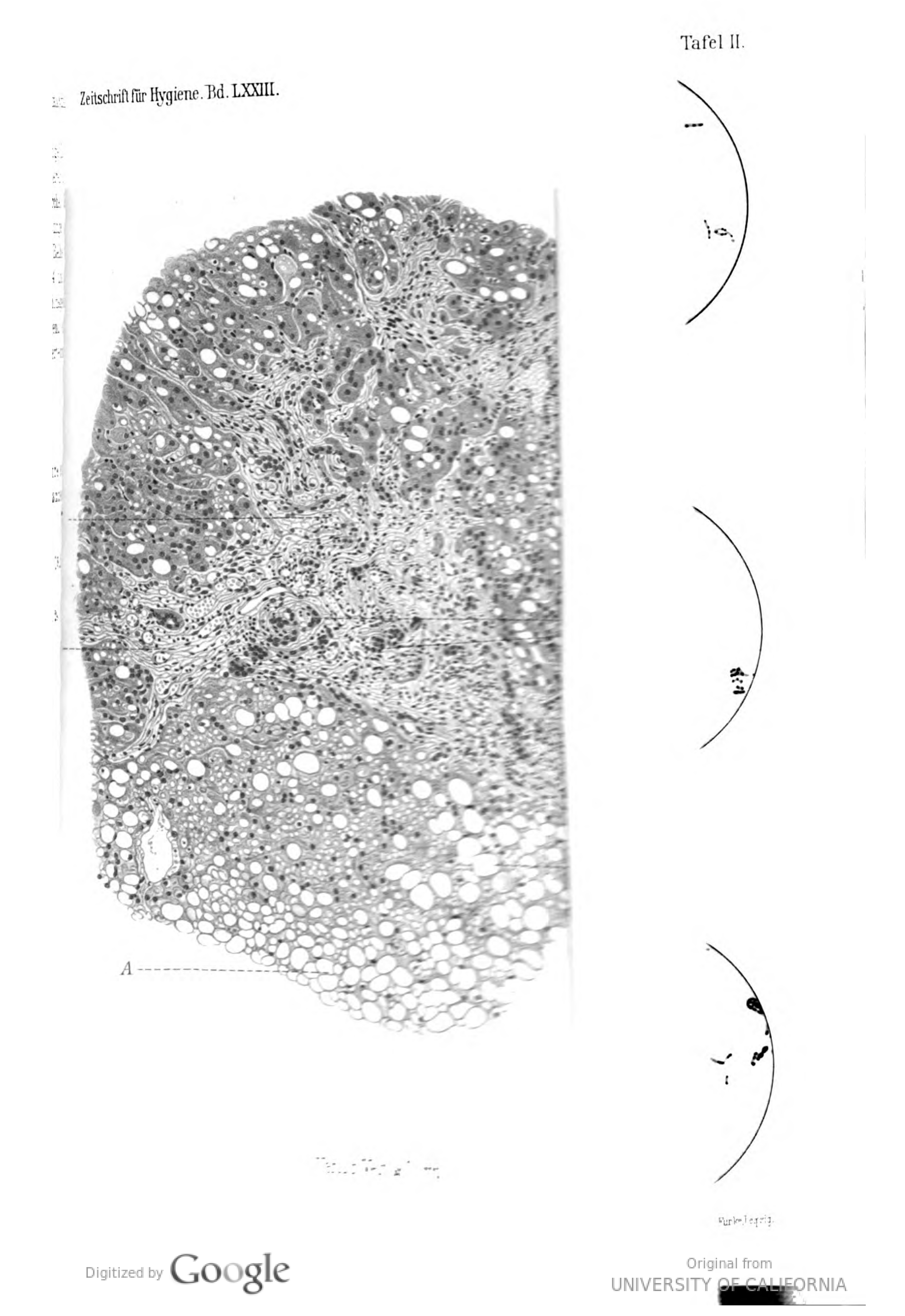
Die Erreger der im deutschen Rovumagebiet aufgetretenen Schlafkrankheit zeigen im Affenblut die für das Trypanosoma rhodesiense beschriebenen Charakteristika.

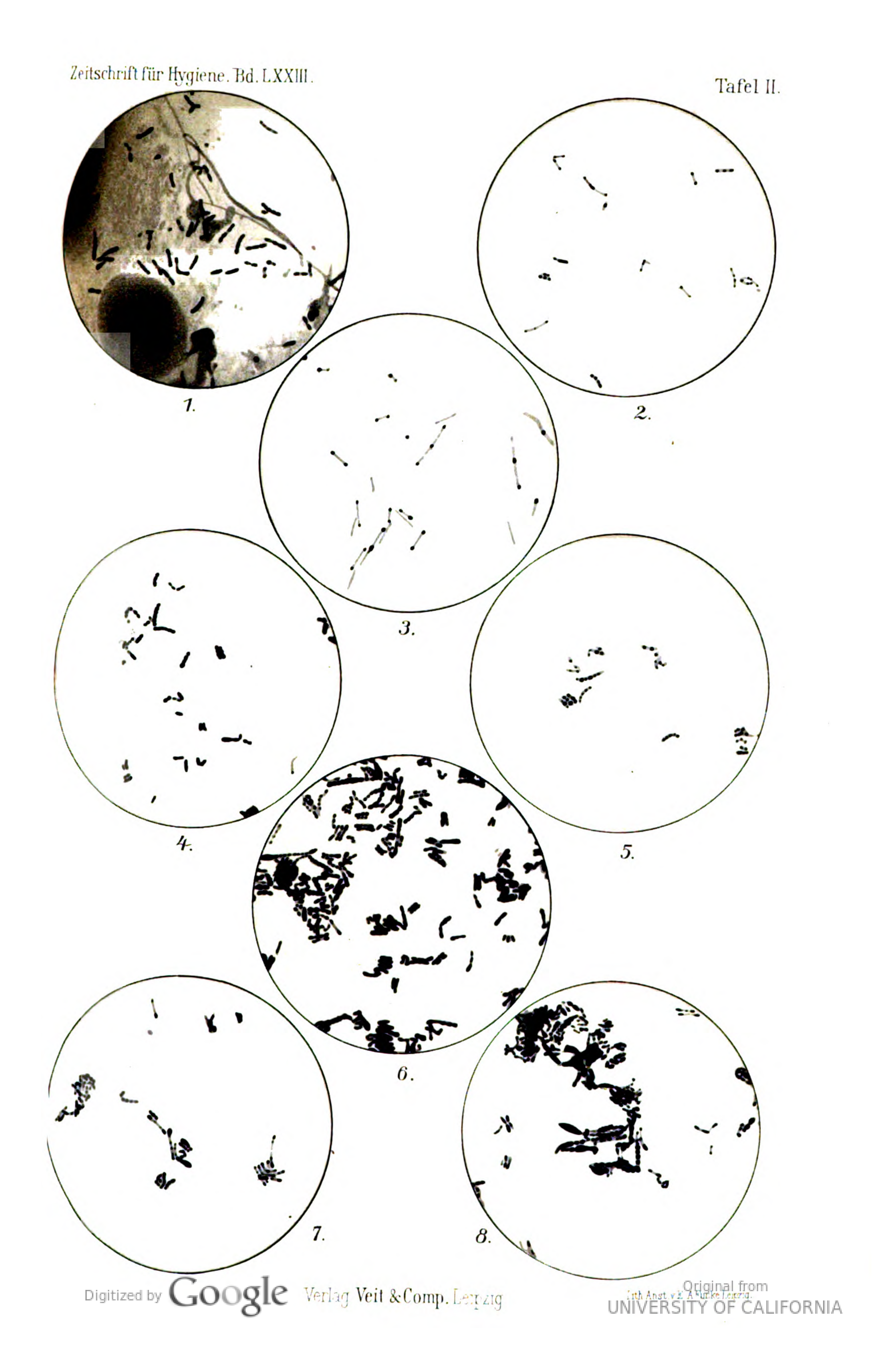
Lubimbinu bei Amaramba, Portug. Ostafrika, 23. August 1912.

---

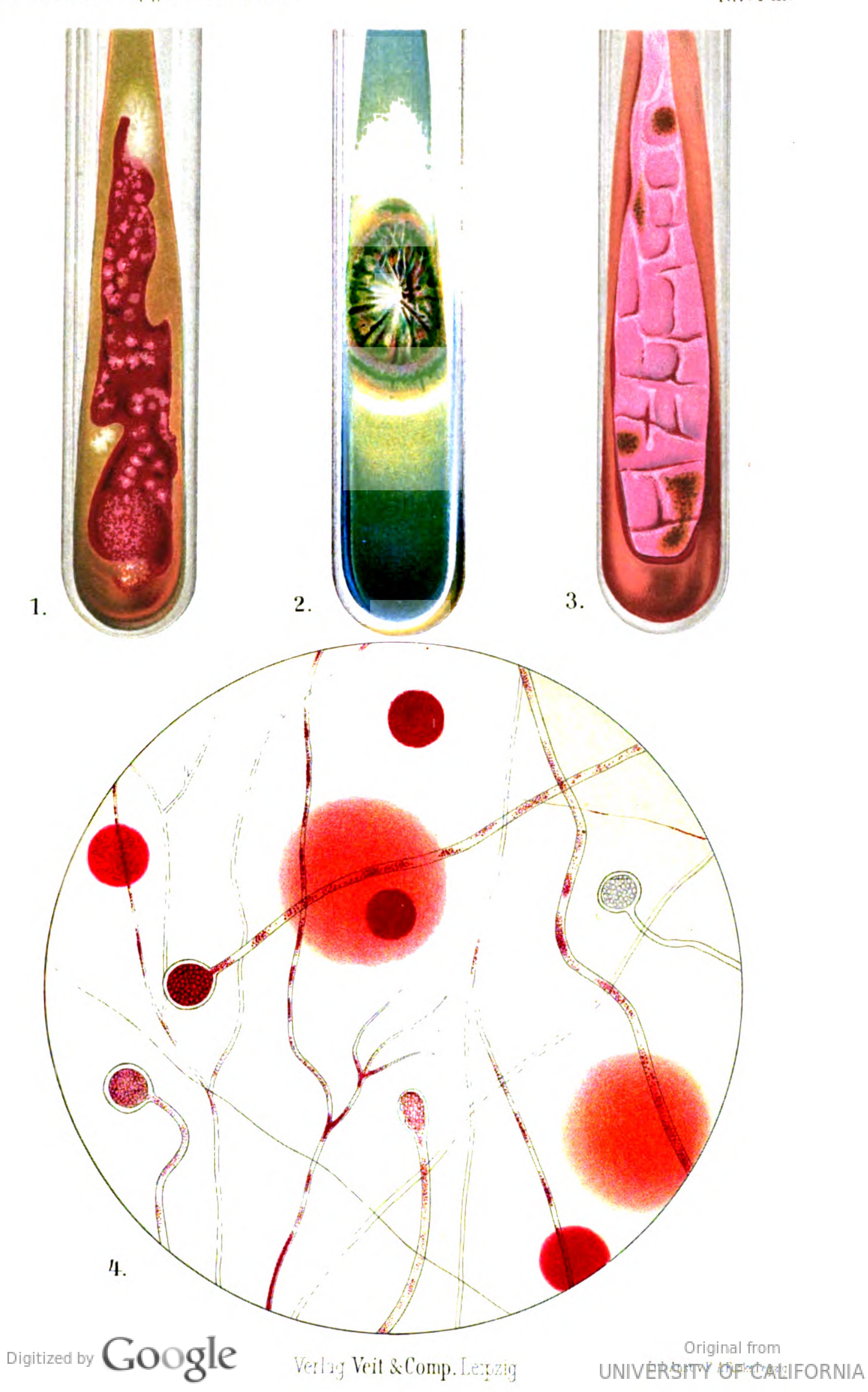
[1] Fantham, Ref. im *Bull. of the Sleep. Sickn. Bureau.* 1911. Nr. 24.
[2] Mott und Steward, Zit. *ebenda.*
[3] Kleine nnd Taute, *Trypanosomenstudien.* 1911. S. 51.

Zeitschrift für Hygiene. Bd. LXXIII.





Verlag Veit & Comp. Leipzig
Lith Anst. v. E. A. Funke Leipzig.



Verlag Veit & Comp. Leipzig

B A D

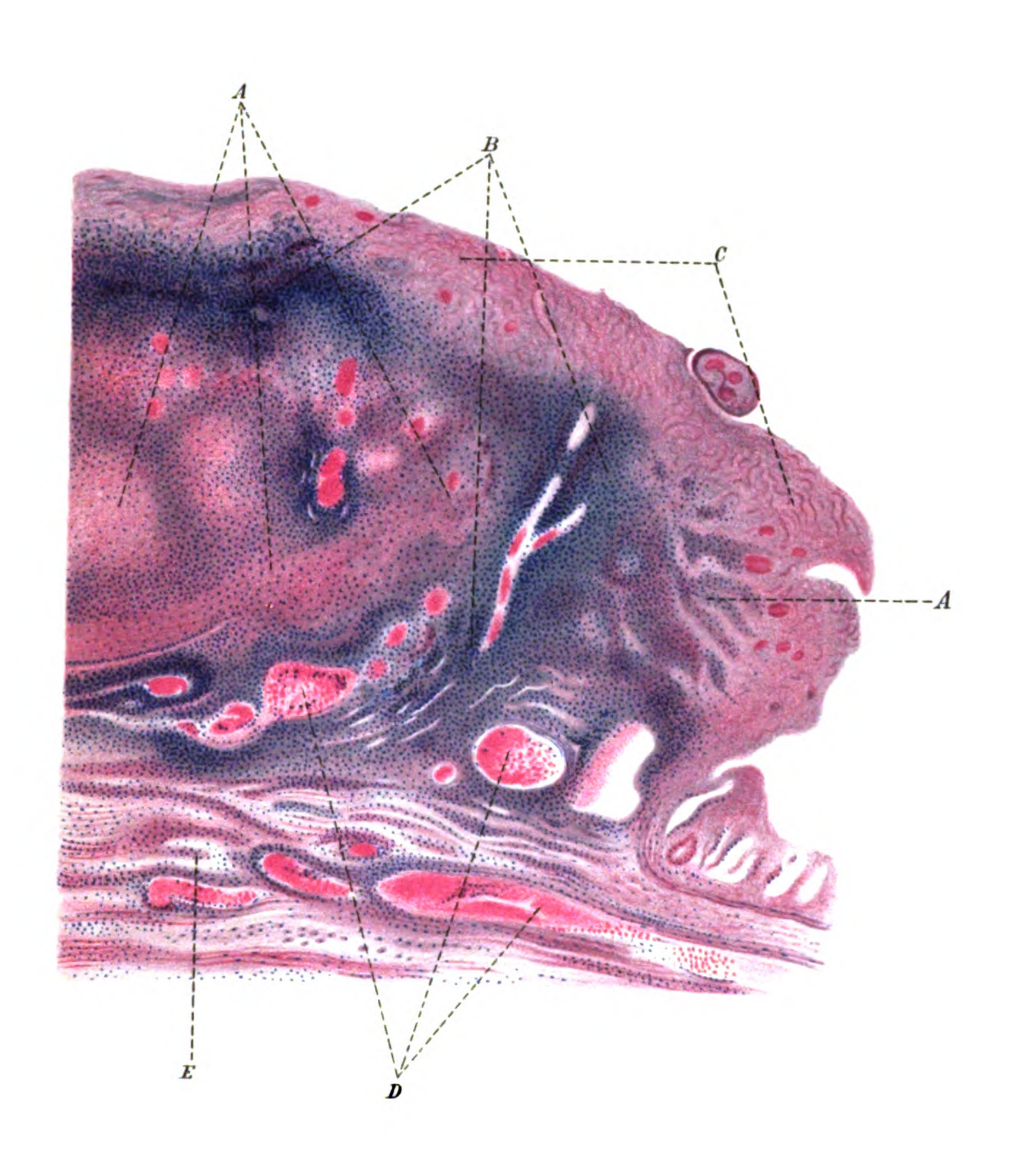
C C

Verlag Veit & Comp. Leipzig

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

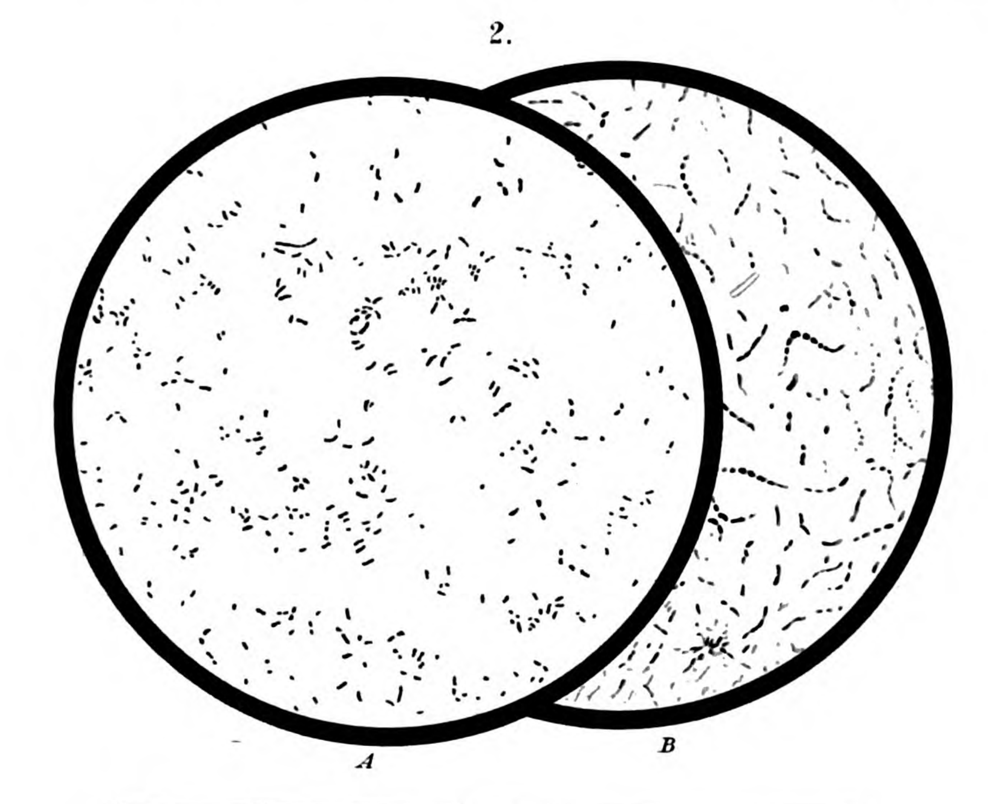
A
B
C
B
D
B
E

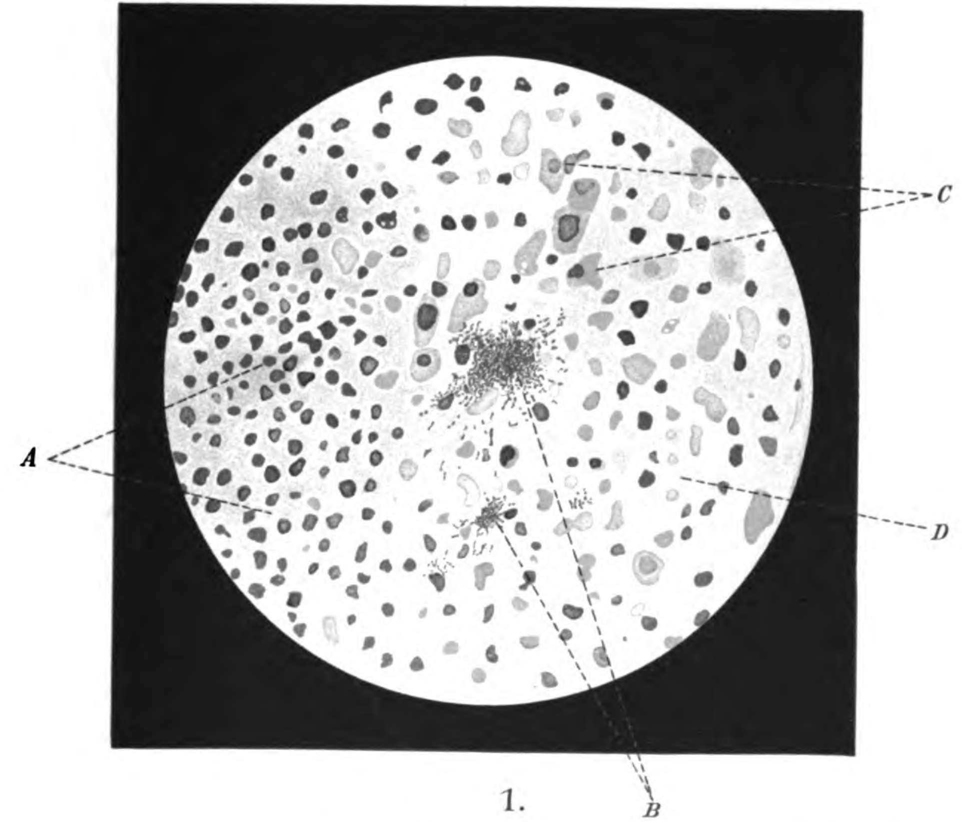
Verlag **Veit & Comp.** Leipzig.
Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.



Verlag Veit & Comp. Leipzig. Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

2.





1.

Verlag **Veit & Comp.** Leipzig. Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.



ST



